

(9) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

[®] Offenlegungsschrift[®] DE 196 36 046 A 1



DEUTSCHES PATENTAMT

- (1) Aktenzeichen: 196 36 046.3 (2) Anmeldetag: 5. 9.96
 - Offenlegungstag: 12. 3.98

(5) Int. Cl.6:

C 07 D 239/52 C 07 D 239/34 C 07 D 491/048 C 07 D 405/10 C 07 D 403/12 C 07 D 239/70 C 07 D 251/12 C 07 C 69/734 C 07 C 59/64 A 61 K 31/505 A 61 K 31/41 // (C07D 491/048, 307:00,239:00)

(7) Anmelder:

BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

(72) Erfinder:

Amberg, Wilhelm, Dr., 68723 Schwetzingen, DE; Jansen, Rolf, Dr., 68159 Mannheim, DE; Kling, Andreas, Dr., 68239 Mannheim, DE; Klinge, Dagmar, Dr., 69120 Heidelberg, DE; Riechers, Hartmut, Dr., 67435 Neustadt, DE; Hergenröder, Stefan, Dr., 55128 Mainz, DE; Raschack, Manfred, Dr., 67256 Weisenheim, 1993; Unger, Liliane, Dr., 67065 Ludwigshafen, DE

- (6) Neue Carbonsäurederivate, ihre Herstellung und Verwendung als gemischte ET_A/ET_B-Rezeptorantagonisten
- Die Erfindung betrifft Carbonsäurederivate der Formal I

wobei die Reste die in der Beschreibung festgelegte Bedeutung besitzen, sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411—415, 1988; FEBS Letters, 231, 440—444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun, 154, 868—875, 1988).

Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten fuhren kann. Wie in der Literatur berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten involviert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud- Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose und Asthma (J. Vascular Med. Biology Z, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996)).

Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET_A— und ET_B-Rezeptor, werden zur Zeit in der Literatur be chrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Demnach sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an die beiden Rezeptoren inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

In WO 96/11914 wurden Carbonsäurederivate beschrieben, die jedoch mit hoher Affinität an den ET_A-Rezeptor, und mit einer wesentlich geringeren Affinität an den ET_B-Rezeptor binden (sog. ET_A-spezifische Antagonisten).

25 Als ET_A-spezifische Antagonisten bezeichnen wir hier solche Antagonisten, deren Affinität zum ET_A-Rezeptor mindestens zehnfach höher ist als ihre Affinität zum ET_B-Rezeptor.

Es bestand die Aufgabe, Endothelinrezeptorantagonisten bereitzustellen, die mit ungefähr gleicher Affinität an den ET_A- und den ET_B-Rezeptor binden (sog. gemischte Antagonisten).

Ungefähr gleiche Affinität zu den Rezeptoren besteht, wenn der Quotient der Affinitäten größer 0,1 und kleiner 10 ist.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I

R1 steht für Tetrazol oder für eine Gruppe

30

35

40

50

55

60

65

in der R folgende Bedeutung hat:

a) ein Rest OR7, worin R7 bedeutet:

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁ – C₄-Alkylammonium oder das A₂ — oniumion;

C₃—C₈-Cycloalkyl, C₁—C₈-Alkyl, CH₂-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann:

Halogen, Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, Hydroxy, C_1-C_4 -Alkoxy, Mercapto, C_1-C_4 -Alkylthio, Amino, NH(C_1-C_4 -Alkyl), N(C_1-C_4 -Alkyl)₂:

Eine C₃—C₆-Alkenyl — oder eine C₃—C₆-Alkinylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein ! . fünf Halogenatome tragen können;

 R^7 kann weiterhi: Lin Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, $C_1 - C_4$ -Alkyl, $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl, H_2 $C_1 - C_4$ -Alkoxy, Mercapto, $C_1 - C_4$ -Alk, 1:hio, Amino, NH($C_1 - C_4$ -Alkyl), N($C_1 - C_4$ -Alkyl)₂;

b) ein über ein Sti-kstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrroly. Zolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C_1-C_4 -Alkyl oder eins bis zwei C_1-C_4 -Alkoxygruppen tragen kann.

c) eine Gruppe

in der k die Werte 0,1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und \mathbb{R}^8 für

 C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkinyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z. B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann:

Halogen, Nitro, Cyano, $C_1 - C_4$ -Alkyl, $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl, Hydroxy, $C_1 - C_4$ -Alkoxy, $C_1 - C_4$ -Alkylthio, 10 Mercapto, Amino, NH($C_1 - C_4$ -Alkyl), N($C_1 - C_4$ -Alkyl)₂. d) ein Rest

5

20

25

30

35

worin R9 bedeutet:

 C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkinyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C_1-C_4 -Alkoxy-, C_1-C_4 -Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können; Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

Die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

 R^2 Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C_1 — C_4 -Alkyl), N(C_1 — C_4 -Alkyl)₂, Halogen, C_1 — C_4 -Alkyl, C_2 — C_4 -Alkenyl, C_2 — C_4 -Alkinyl, C_1 — C_4 -Alkoxy, C_1 — C_4 -Alkoxy, C_1 — C_4 -Alkoxy oder C_1 — C_4 -Alkylthio, oder CR^2 ist mit CR^{10} wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

X Stickstoff oder Methin.

Y Stickstoff oder Methin.

Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder C₁—C₄-Alkyl bedeutet oder CR¹⁰ zusammen it CR² oder CR³ einen C oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei C₁—Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, —NH oder —NC₁—4-Alkyl ersetzt sein können.

Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

R³ Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁ - C₄-Alkyl), N(C₁ - C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁ - C₄-Alkyl, C₂ - C₄-Alkenyl, C₂ - C₄-Alkinyl, C₁ - C₄-Alkinyl, C₁ - C₄-Alkyl, C₂ - C₄-Alkylthio, oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu winem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft.

mit CR14 wie oben angegeben zu ihnem 5- oder 6-giledr R4 und R5 (die gleich oder verst bieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen der mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkinyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, Amino, NH(C_1-C_4 -Alkyl). N(C_1-C_4 -Alkyl) oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

C₃ · C₈-Cycloalkyl.

R⁶ C₃ — C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁ — C₄-Alkoxy, C₁ — C₄-Alkyl, C₂ — C₄-Alkenyl, C₂ — C₄-Alkinyl, C₃ — C₆-Alkinyloxy, C₁ — C₄-Alkylthio, C₁ — C₄-Alkylcarbonyl, C₁ — C₄-Alkylcarbonyl, NH(C₁ — C₄-Alkyl), N(C₁ — C₄-Alkyl), oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁ — C₄-Alkyl, 55

 C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy oder C_1-C_4 -Alkylthio; Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch ofgen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1-C_4 -Alkyl, C_2-C_4 -Alkenyl, C_2-C_4 -Alkinyl, C_3-C_6 -Alkinyloxy, C_1-C_4 -Alkylcarbonyl, C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, Phenoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, NH(C_1-C_4 -Alkyl), N(C_1-C_4 -Alkyl), Dioxomethylen, Dioxoethylen od C_1-C_4 -Alkyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder

C₁-C₄-Alkylthio; ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefeloder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy wobei die Pinturgereits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenal

W Schwefel oder Sauerstoff.

Q Ein Spacer, der in seiner Länge einer C2-C4 Kette entspricht. Die Funktion von Q ist, in den Verbindungen der Formel I einen definierten Abstand zwischen den Gruppen R⁶ und W herzustellen. Der Abstand soll der Länge einer C2-C4-Alkylkette entsprechen. Dies kann mit einer Vielzahl von chemischen Resten erreicht beispielsweise mit C₂-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Alkenyl, C₃-C₄-Alkinyl, -S-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁—C₄-Alkyl, C₂—C₄-Alkenyl, C₂—C₄-Alkinyl, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁—C₄-Alkoxy, C_3-C_6 -Alkenyloxy, C_3-C_6 -Alkinyloxy, C_1-C_4 -Alkylthio, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, C_1-C_4 -Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₃₋₈-Alkylcarbonylalkyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy oder C₁—C₄-Alkylthio. Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

Ein Alkalimetall ist z. B. Lithium, Natrium, Kalium;

Ein Erdalkalimetall ist z. B. Calcium, Magnesium, Barium;

C3-C8-Cycloalkyl ist z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl; C1-C4-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;

C₁-C₄-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 2,2-Trifluorethoxy, 2,2-Tri ethoxy, 2-Fluorethoxy oder Pentafluorethoxy;

C₁-C₄-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

C₂—C₄-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Ethenyl, 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

C2-C4-Alkinyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Ethinyl, 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder

C1-C4-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Archoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethon;

 $C_3 - C_6$ -Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Allyloxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;

C₃—C₆-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z. B. 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;

C₁-C₄-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;

C₁-C₄-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl; C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n yearbonyl, i-Propoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl;

C₃—C₈-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt s. , z. B. 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxobut-2-yl

C₁--C₈-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z. B. C₁--C₄-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Hept, Oder Octyl; Halogen ist z. B. Fluor, Chlor, Brom, Jod.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel Ufreisetzen lassen (sog. Prodrugs).

Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z. B. im Mage., Yura, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen.

Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte ihrer Herstellung, wie B. II, III und IV, können ein oder mehrere asyn etrisch substituierte Kohlenstoffatome besitert. Solche beindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung vo. legen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für ETA und ETB Rezeptoren. Die erfindungsgemäße: Verbindungen eignen sich besonders als gemischte Antagonisten, wie sie eingangs definiert

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist, kann — auch in enantiomerenreiner Form — wie in WO 96/11914 beschrieben, erfolgen.

0 R5

> III II

45

Verbindungen der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt oder können z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren bzw. deren Ester, oder durch andere allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt.

$$IV + R^{11} \xrightarrow{Y}_{Z} \longrightarrow I$$

In Formel V bedeutet R¹¹ Halogen oder R¹²—SO₂—, wobei R¹² C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann. Ferner ist mindestens eines der Ringglieder X oder Y oder Z Stickstoff. Die Reaktion findet 20 bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d. h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Verbindungen des Typs I mit R¹ = COOH lassen sich weiterhin direkt erhalten, wenn man das Zwischenprodukt IV, in dem R¹ COOH bedeutet, mit zwei Equivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit 25 Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt.

Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Sureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

Verbindungen der Formel V sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

35

60

65

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z. B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumamid dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R¹ COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR7 untsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasseratspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindte geinwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werd in, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R¹ für eine Gruppe COR und R für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallk zion oder das Equivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R—A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispiel meise Halogen wie Chlor, Birma, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z. B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe.

Verbindungen der Formel R-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen

Verbindungen der Formel I in denen R¹ Tetrazol bedeutet, können wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I – sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung – bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung hat seite.

 R^2 Wasserstoff, $Hyd_1 imes xy$, Halogen, $N(C_1 + C_4 - Alkyl)_2$, $C_1 + C_4 - Alkyl$

X Stickstoff oder Methin;

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH=CH-CH₂O-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, -CH=C(CH₃)-O-, -C(CH₃)=C(CH₃)-O-, oder -C(CH₃)=C(CH₃)-S; Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff.

R³ Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, NH(C_1-C_4 -Alkyl) oder N(C_1-C_4 -Alkyl) oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkoxy oder C_1-C_4 -Alkylthio, oder

Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden

sind C₃—C₈-Cycloalkyl;

R⁶ C₃—C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Alkyl, C₂—C₄-Alkenyl, C₂—C₄-Alkinyl, C₃—C₆-Alkenyloxy, C₃—C₆-Alkinyloxy, C₁—C₄-Alkylthio, C₁—C₁-Halogenalkoxy, C₁—C₄-Alkylcarbonyl, C₁—C₄-Alkoxy-carbonyl, NH(C₁—C₄-Alkyl), N(C₁—C₄-Alkyl)₂ od Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkyl, C

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁—C₄-Alkyl, C₂—C₄-Alkenyl, C₂—C₄-Alkinyl, C₃—C₆-Alkenyloxy, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₃—C₆-Alkinyloxy, C₁—C₄-Alkylcarbonyl, C₁—C₁-Alkoxycarbonyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁—C₄-Alkylthio, NH(C₁—C₄-Alkyl), N(C₁—C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁—C₄-Halogenalkoxy oder C₁—C₄-Alkylthio;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefeloder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

W Schwefel oder Sauerstoff;

Q C_2 — C_4 -Alkyl, C_2 — C_4 -Alkenyl, C_3 — C_4 -Alkinyl, S— CH_2 — C^{T_2} —, —O— CH_2 — CH_2 —, wobei diese Reste jeweils ein- oder no hrfach substituiert sein könner in white Halogia, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Nitro, Cyano, C_1 — C_4 -Alkyl, C_1 — C_4 -Alkoxy, C_1 — C_4 -Alkyl, C_1 — C_4 -Alkyl), N(C_1 — C_4 -Alkyl) oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C_1 — C_4 -Alkyl, $C_$

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I — sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mische in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² Trifluormethyl, $C_1 + C_2 + \cdots + C_4 + C_4$

X Stickstoff oder Methin;

Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeuten oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylening bildet, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine Methylen, ppe durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein kann wie —CH₂-CH₂-O-, —CH₂-CH₂-CH₂-O-, —CH=CH-O-, —CH=CH-CH₂O-, —CH(CH₃)-CH(CH₃)-O-, —CH=C(CH₃)-O-, —C(CH₃)=C(CH₃)-O-, oder —C(CH₃)=C(CH₃)-S; Mindestens eines der Ringglieder X, Y oder Z ist Stickstoff

R³ Trifluormethyl, C₁ – C₄-Alkyl, C₁ – C₄-Alkoxy, C₁ – C₄-Alkylthio, oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, $C_1 - C_4$ -Alkyl, $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl, $C_1 - C_4$ -Alkyl, $C_1 - C_4$ -Alkyl, $C_1 - C_4$ -Alkyl) oder $C_1 - C_4$ -Alkyl) oder $C_1 - C_4$ -Alkyl) oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, $C_1 - C_4$ -Alkyl, $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl, $C_1 - C_4$ -Alkoxy, $C_1 - C_4$ -Halogenalkyl, $C_1 - C_4$ -Alkyl, die orthoständig übsteine der Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylen-

DE 196 36 046

gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind

C5-C7-Cycloalkyl;

 $R^6C_5-C_7$ -Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: C_1-C_4 -Al-

C1-C4-Alkyl, C1-C4-Alkylthio, Halogen, Hydroxy, Carboxy, Cyano, Trifluormethyl, Acetyl, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Cyano, C₁--C₄-Alkyl, C₁--C₄-Halogenalkyl, $C_1 - C_4$ -Alkoxy, $C_1 - C_4$ -Halogenalkoxy oder $C_1 - C_4$ -Alkylthio;

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Mercapto, Carboxy, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Acetyl, $C_1 - C_4$ -Alkoxycarbonyl, $C_1 - C_4$ -Alkoxy, $C_1 - C_4$ -Halogenalkoxy, Phenoxy, $C_1 - C_4$ -Alkylthio, NH($C_1 - C_4$ -Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Halogenalkyl, C₁—C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- 15 oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Trifluormethoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl oder Phenoxy, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C1-C4-Alkylthio;

20

40

45

55

W Schwefel oder Sauerstoff;

O C2-C4-Alkyl, C3-C4-Alkenyl, C3-C4-Alkinyl, -S-CH2-CH2-, -O-CH2-CH2-, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Hydroxy, Mercapto, Carboxy, C₁—C₄-Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, C_1-C_4 -Alkylthio, oder Phenyl, das ein- oder mehrfach substituiert sein kann, z. B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenal koxy oder C₁ - C₄-Alkylthio.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem/chronischem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasnien, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie, benigne Prostata-Hyperplasie, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, metastasierung und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sing Kombinationspräparate aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensia-Systems sind 35 Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und vor allem Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer.

Die Kombinationspräparate eigenen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertensick und derer Folgeerkrankungen sowie zur Behandlung von Herzinsuffisienz.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ETA- oder ETB-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

Membranprāparation

Die ETA- oder ETB-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX F12-Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10% fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin (Gibco, Sigma Nr. P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei $300 \times g$ gesammelt.

Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von 108 Zellen/ml Puffer (50 mM Tris HCL Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall des integriert (Branson Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

Bindungstests

Für den ETA- und ETB-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 µg/ml Bacitracin und 0,2% BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testar atz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [125]]--ET1 (ETA-Rezeptortest) oder 25 pM [125]]--ET3 (ETn-Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁷ M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Masfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrenut und 🖰 Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2% BSA gewaschen. Die auf den Filtern 65 gesammelte Rudioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeits-zintillationszähler quantifiziert.

Testung der ET-Antagonisten in vivo

Männliche 250-300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 30 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

p.o.-Testung der gemischten ETA- und ETB-Antagonisten

Männliche 250-350 g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley, Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt. 80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A. carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langanhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperotoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applitationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräucklichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z. B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Syntheseb piele

Beispiel 1

2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäuremethylester

7 g (27 - 3mol) 3,3-Diphenyl-2,3-epoxypropionsäuremethylester und 5,5 g (30,2 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethan suurden in 20 ml : chlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 5 Tropfen Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Die Lösung wurden wei Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand (10,7 g, 89%) direkt weiter umgesetzt.

Beispic! "

2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure

12 g (27,5 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-dighenylp gloasäuremethylester wurden in 110 ml Dioxan gelöst und mit 55 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Das Gemische die zwei Stunden bei 80°C gerührt. Zu der Ansatz wurde Wasser gegeben und die wäßrige Phase mit Ether zweimal extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 N wäßriger HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wur 'ein Ether/n-Hexan umkristallisiert und es konnten 10,2 g (87%) farblose Kristalle isoliert werden.

Beispiel 3

2-(4-h) thoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yh (y)-3-(2-(3,4-dimetla ...yphenyl)etho; ; 3,3-diphenylpropionsäure (I-482)

1 g (2,3 mmol) 2-Hydroxy-? (3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure wurden in 10 ml DMF vorgelegt und 340 mg NaH (326 Suspension) zugegeben. Nach 15 Mi im Rühren wurde das Gemisch mit 526 mg 4-Methoxy-6-methyl-2-methylsulfonylpyrimidin versetzt und dreiß den bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch mit liner extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 N wäßriger HCl angesäuert, mit Ether extrahier und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mittels MPL. Gereinigt und nach Umkristallisation in Ether/

10

35

40

196 36 046 DE

n-Hexan wurden 655 mg (52%) farbloses Pulver isoliert. ¹H-NMR (200 MHz): 7.2 ppm (10 H, m), 6.8 (3 H, m), 6.2 (1 H, s), 6.18 (1 H, s), 3.9 (9 H, m), 3.8 (1 H, m), 3.7 (1 H, m), 2.85 (2 H, tr), 2.2 (3 H, s). $ESI - MS: M^+ = 544$

Beispiel 4

5

15

25

35

50

55

3,3-Di(4-ethylphenyl)-2,3-epoxypropionsauremethylester

Zu einer Suspension von 9.1 g (168 mmol) Natriummethanolat in 80 ml THF wurden bei -10°C eine Lösung 10 aus 15 ml (168 mmol) Chloressigsauremethylester und 20 g (84 mmol) 4,4-Diethylbenzophenon in 20 ml THF zugetropft. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden gerührt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Citronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknetund das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 15.4 g eines Rohöls isoliert werden, welches direkt weiter eingesetzt wurde.

Beispiel 5

2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethyl-phenyl)propionsauremethylester

6 g (19.3 mmol) 3.3-Di(4-ethylphenyl)-2,3-epoxypropionsäuremethylester (roh) und 3,52 g (19.3 mmol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanol wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 5 Tropfen Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Die Lösung wurde 1,5 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand, ein schwach gelbes Öl (8,66 g, 91%), direkt weiter umgesetzt.

Beispiel 6

2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure

9,2 g (19,3 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäuremethyle- 30 ster wurden in 26 ml Dioxan gelöst und mit 13 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde drei Stunden bei 60°C gerührt. Zu dem Ansatz wurde Wasser gegeben und die wäßrige Phase mit Ether zweimal extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 N wäßriger HCl angesäuert, mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 6,5 g (71%) eines eines gelblichen Öls isoliert, das direkt weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 7

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-{: (3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure(1-116)

1,8 g (3,8 mmol) 2-Hydroxy-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure wurden in 20 ml DMF vorgelegt und 554 mg NaH (50% Suspension) zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 855 mg (4.2 mmol) 4-Methoxy-6-methyl-2-methylsulfonylpyrimidin versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1 N wäßriger HCl angesäuert, mit Ethe ctrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und nach Umkristalisation in Ether/n-Hexan wurden 540 mg (23%) farbloses Pulver isoliert.

¹H-NMR (200 MHz): 7.0-7.4 ppm (10 H, 11), 6.8 (2 H, d), 6.2 (1 H, s), 6.15 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.7 (1 H, m), 3.5 (1 H, m), 2.9 (2 H, tr), 2.6 (4 H, m), 2.3 (3 H, s), 1.2 (6 H, n). $ESI - MS: M^{+} = 600$

Beispiel 8

2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylprop-(2E)-enoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-27)

Zu einer Suspension von 432 mg (9 mmol, 50%) NaH in 20 ml DMF wurden 1.12 g (3 mmol) 2-Hydroxy-3-(3-phenylprop-(2E)-enoxy)-3,3-diphenylpropionsäure zugegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 614 mg (3.3 mmol) 4,6-Dimethyl-1-methyl-sulfonylpyrimidin wurde 16 Stunden gerührt, anschließend mit 200 ml Wasser verdünnt, mit 1 N Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die Etherpha- 60 se wurde mit 1 N Natronlauge extrahiert, die wäßrige Phase wurde erneut angesäuert und das Produkt mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnasiumsulfat getrocknet, filtrie und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether/Heumkristallisiert und es wurden 927 mg (65%) Produkt kristallin isoliert.

Smp.: 128-133°C ¹H-NMR (200 MHz): 7.3 ppm (15 H, m), 6.74 (1 H, s), 6.7 (1 H, d), 6.3 (1 H,s), 6.2 (1 H, dtr, 4.3 (1 H, dd), 4.1 (1 H, dd), 2.3 (6 H, s).

ESI - M. $M^{+} = 480$

Beispiel 9

4,6-Dimethyl-1-methylthio-pyrimidin

15 g (107 mmol) 4,6-Dimethyl-1-mercaptopyrimidin und 5,14 g NaOH wurden in 175 ml Wasser gelöst. Zu dieser Mischung wurden innerhalb von 10 Minuten bei Raumtemperatur 12 ml (128 mmol) Dimethylsulfat zugetropft. Nach einer Stunde wurde die wäßrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es konnten 15,9 g (97%) Rohprodukt isoliert werden. ¹H-NMR (270 MHz): 6.7 ppm (1 H, s), 2.5 (3 H,s), 2.3 (6 H,s).

Beispiel 10

4,6-Dimethyl-1-methylsulfonyl-pyrimidin

15.9 g (103 mmol) 4.6-Dimethyl-1-methylthio-pyrimidin wurden in 120 ml Dichlormethan und 110 ml Wasser 15 vorgelegt. Bei 0°C wurde Chlorgas bis zur Sättigung (Gelbfärbung) eingeleitet. Nach vollständigem Umsatz wurde überschüssiges Chlor mit Stickstoff ausgetrieben, die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde eingeengt und durch Zugabe von Ether das Produkt (14 g, 73%) auskristallisiert. Smp.: 79-80°C

¹H-NMR (270 MHz): 7.2 ppm (1 H, s), 3.4 (3 H, s), 2.6 (6 H, s).

Beispiel 11

Die folgenden Verbindungen wurden analog zu Beispiel 8 hergestellt 25 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure (I - 147) $Smp.: 150-155^{\circ}CESI-MS: M^{+} = 570$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure $Smp.: 150-152^{\circ}CESI-MS: M^{+} = 546$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-713) Smp.: 108° C Zers. ESI – MS: $M^{+} = 502$ 2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chlorophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure

Smp.: $165-167^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 534$ 2-(4-Methoxy -methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-chloro-phenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsāu...(1-746) Styp.: 93-98°C ESI-MS: M⁺ = 518 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-ethylphenyl)propionsäure (1 – 148) Sinp.: $130-133^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 554$

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (1-710)

 $Smp.:90-100^{\circ}CESI-MS:M^{+}=566$

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidi 2-yloxy)-3-(3,3-diphenylpropoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure ¹H-NMR (200 MHz): 7.3 ppm (18 H, m), 6.25 (1 H, s), 6.0 (1 H, s), 4.0 (1 H, tr), 3.8 (3 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.2 (5 H, m).

 $ESI-MS:M^+ = 642$ 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (1-699)

 $Smp.: 100-110^{\circ}CESI-MS: M^{+} = 612$

2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2-methoxy-phenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (1-487)

 $Smp.: 85-90^{\circ}C ESI-MS: M^{+} = 582$

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsāure (1-486)

Smp.: $190-195^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 510$

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d;-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethylthio)-3,3-di(4-chlorophenyl)propion-

¹H-NMR (200): 7.0 – 7.4 ppm (13 H, m), 6.0 (1 H, s), 4.7 (2 H, tr), 3.8 (3 H, s), 3.1 (2 H, tr), 2.5 (4 H, m).

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophe-

nyl)propionsaure (1-635)

Smp.: $100-110^{\circ}$ C ES -MS: $M^{+}=640$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (1-593)

Smp.: $90-100^{\circ}$ C ESI - MS: $M^{+} = 640$

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)propionsäure (I-164)

Smp.: $135-145^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 610$

2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro (2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3,3-diphenylpropoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)pro-

```
pionsäure
 Smp.: 125-127^{\circ}C ESI-MS: M^{+}=670
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(3,3-diphenylpropoxy)-3,3-di(4-chlorophenyl)pro-
 pionsāure
 Smp.: 135-140^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 668
                                                                                                                        5
 2-(4-Mcthoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethylthio)-3,3-di(4-chlorophenyl)pro-
 pionsäure
 Smp.: 135-140°C
 <sup>1</sup>H-NMR (200): 7.0—7.5 ppm (13 H, m), 5.9 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 2.6-2.8 (8 H, m), 2.1 (2 H, m).
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(2-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophe-
 nyl)propionsäure
 Smp.: 105-115^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 608
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlorophe-
 nvl)propionsäure
 Smp.: 110-120^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 608
                                                                                                                      15
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-dimethylaminophenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chlo-
 rophenyl)propionsāure
 Smp.: 135-140^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 621
 2-(4-Methoxy-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chloro-
 phenyl)propionsäure
                                                                                                                      20
 Smp.: 125-130^{\circ} C ESI – MS: M^{+} = 638
 2-(4-Methoxy 6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-di(4-chloro-
 phenyl)propiousäure
 Smp.: 125-130^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 638
2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsau-
re (I-370)
Smp.: 128-130^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 526
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenyle: http://wxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-719)
Smp.: 155^{\circ} C Zers. ESI-MS: M^{+} = 484
2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3; diphenylpropionsaure
                                                                                                                      30
Smp.: 203° C Zers. ESI – MS: M^+ = 500
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (I-720)
Smp.: 130-133^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 468
2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-phenylethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-657)
Smp.: 138 - 112^{\circ} C ESI - MS: M^{+} = 512
                                                                                                                      35
2-(4,6-Dimethoxy-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure
Smp.: 155-158^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 514
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (1-465)
Smp.: 145-147^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 498
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-554)
                                                                                                                      40
Smp.: 160-165^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 528
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-inethoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-555)
Smp.: 165-170^{\circ} C ESI – MS: M^{+} = 5^{\circ}
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(3,4,5---imethoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure
(I-335).
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.2—7.4 ppm (10 H, m), 6.3 (2 H, s), 6.2 (2 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.75 (10 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.6 (2 H, m),
2.25 (3 H, s), 1.9 (2 H, m).
ESI - MS: M^+ = 588
2-(4.6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-336)
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.2—7.5 ppm (10 H, m), 6.6 (1 H, s), 6.3 (3 H, s), 3.8 (9 H, s), 3.4 (2 H, m), 2.6 (2 H, m), 2.3 (6 H, s), 1.9 (2 50
H, m).
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-chlorophenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-383)
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.1 – 7.5 ppm (14 H, m), 6.24 (1 H, s), 6.23 (1 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.4 (2 H, m), 7.75 (2 H, m), 2.25 (3 H, s),
1.9 (2 H, m).
                                                                                                                      55
ESI - MS: M^+ = 532
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-chlorophenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsāure (I-384)
Smp.: 172-178^{\circ}C ESI-MS: M^{+} = 516
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-chlorophenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-251)
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.0 – 7.4 ppm (14 H, m), 6.6 (1 H, s), 6.3 (1 H, s), 3.5 (2 H, m), 2.7 (2 H, m), 2.3 (6 H, s), 1.9 (2 H, m).
                                                                                                                      60
ESI - MS: M^{+} = 516
2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)propoxy)-3.3-diphenylpropionsäure (I-490))
<sup>1</sup>H-NMR (200): 7.1 – 7.5 ppm (10 H, m) 6.74 (1 H, s), 6.7 (3 H, s), 6.3 (1 H, s), 3.8 (6 H, s), 3.5 (2 H, m), 2.7 (2 H, m), 2.3
(6 H, s), 1.9 (2 H, m).
ESI - MS \cdot M^+ = 542
                                                                                                                      65
2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin? yloxy)-3-(2-(4-propoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylycopionsäure (I-69)
Snip.: 115-119^{\circ} C ESI-MS: M^{+} = 542
2-(i-Methoxy-6-methyl pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-butoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-71)
```

Smp.: $118-122^{\circ}$ C ESI - MS: $M^{+} = 556$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-butoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (I-70) Smp.: $122-125^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 540$ 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylprop-(2E)enoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (I-44) Smp.: $171-174^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+}=496$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsāure (I-445) Smp.: 125—130° C Zers. ESI—MS: M⁺ = 528 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-methylphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-107) Zersetzung: $144-146^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 512$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(2-methylphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-90) Zersetzung: 173-176°C ESI-MS: M⁺ = 496 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methylphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (I-363) Zersetzung: $158-161^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 512$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-(4-methylphenyl)propoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-346) Zersetzung: $163-167^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 496$ 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylthiophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsāure (I-246) Zersetzung: $136-138^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 530$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methylthiophenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsāure (I-217) Zersetzung: 166—169°C ESI—MS: M⁺ = 514 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-145) Zersetzung: $141 - 145^{\circ}$ C ESI - MS: $M^{+} = 558$ 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxyphenyl) ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-510) Zersetzung: 131 – 135°C ESI – MS: M⁺ = 528 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-i-propylphenyl) ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-705) ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): 7.0—7.35 ppm (14 H, m), 6.35 (1 H, s), 6.1 (1 H, s), 4.0 (1 H, m), 3.9 (3 H, s), 3.8 (3 H, s), 3.7 (1 H, m), 2.9 (3 H, m), 2.2 (3 H, s), 1.1 (6 H, d). $ESI - MS: M^{+} = 526$ 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-methylendioxyphen, Liethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-568) $\angle \text{Zersetzung: } 146-148^{\circ}\text{CESI-MS: M}^{+} = 528$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,4-methylendioxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (1-501) Zersetzung: 145-149°C ESI-MS: $M^+ = 556$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsaure (1-735) ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): - - 7.4 ppm (10 H, m), 6.85 (2 H, m), 6.7 (1 H, d), 6.1 (1 H, s), 4.6 (2 H, tr), 4.0 (3 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 3.65 (1 H, m), 3.05 (2 H, tr), 2.8 (2 H, m), 1.25 (3 H, m). $ESI - MS: M^+ = 586$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-407) ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 7.1—7.4 ppm (12 H, m), 6.8 (2 H, d), 6.1 (1 H, s), 4.65 (2 H, tr), 3.95 (3 H, m), 3.8 (3 H, s), 3.65 (1 H, in), 3.05 (2 H, tr), 2.8 (2 H, m), 1.25 (3 H, m). $ESI-MS: M^+ = 556$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxy-3-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-146) Zersetzung: 129-134°C ESI-MS: M+ 542 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(3,1-methylendioxyphenyl)-ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-569) ¹H-NMR (270 MHz, DMSO): 7.1 – 7.4 ppm (10 H, m), 6.9 (1 H, s), 6.8 (2 H, m), 6.2 (1 H, d), 6.2 (1 H, s), 6.0 (2 H, s), 3.95 (3 H, m), 3.65 (1 H, m), 2.8 (2 H, m), 2.3 (6 H, s). $ESI - MS: M^+ = 512$ 2-(4.6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-ethoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure(1-473) Zersetzung: $145-148^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+}=512$ 2-(4-Methoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-i-propylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsiu-¹H-NMŔ (270 MHz, DMSO): 7.1 – 7.4 ppm (14 H, m), 7.1 (1 H, s), 4.6 (2 H, tr), 3.9 (1 H, m), 3.8 (3 H, s), 3.6 (1 H, m), 3.0 (2 H, tr), 2.8 (3 H, m), 1.1 (6 H, d). $ESI-MS: M^{+} = 554$ 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-i-propylphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-672) Zerset/ung: $156-160^{\circ}$ C ESI-MS: $M^{+} = 510$ 2-(4... hoxy-5,6-dihydrofuro-(2,3d)-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-niethoxyphenyl)eth-xy)-3,3-di(4-methylphenyl)pro_t insäure (I-517)

¹H-NM1: (200 MHz, DMSO): 7.0—7.3 ppm (10 H, m), 6.8 (2 H, d), 6.0 (1 H, s), 4.6 (2 H, tr), 3.85 (3 H, s), 3.8 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.6 (1 H, m), 3.0 (2 H, tr), 2.8 (2 H, tr), 1.1 (6 H, d). ESI-MS: M+ = 570 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (1-622)

¹H̀-N::!R (270 MHz, ĎMŠO): 7.1 — 7.4 ppm (12 H̀, m), 6.8 (2 Ḣ, d), 6.4 (1 H, s), 6.1 (1 H, s), 4.0 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.7

(1 H, m), 2.8 (2 H, tr), 2.3 (3 H, s).

 $ESI - MS: M^+ = 514$

| 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(2-(4-methoxyphenyl)ethoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-585) ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO): 7.1—7.4 ppm (12 H, m), 6.8 (3 H, m), 6.1 (1 H, s), 4.0 (1 H, m), 3.7 (3 H, s), 3.6 (1 H, m) 2.8 (2 H, tr), 2.3 (6 H, s). ESI—MS: M ⁺ = 498 2-(4-Methoxy-6-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylpropoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-499) | 7 |
|--|------------|
| Zersetzung: 153—155°C ESI—MS: M ⁺ = 498 2-(4,6-Dimethyl-pyrimidin-2-yloxy)-3-(3-phenylpropoxy)-3,3-diphenylpropionsäure (I-500) | |
| Zersetzung: $148-151^{\circ}$ C ESI – MS: $M^{+}=482$ | |
| Analog oder wie im allgemeinen Teil beschrieben lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen. | 1 |
| | |
| | |
| | |
| | 1. |
| | |
| | |
| | 2 |
| | |
| | |
| | 2 |
| | |
| | |
| | 30 |
| | |
| | |
| | 2/ |
| | 3.5 |
| | |
| | |
| | 40 |
| | |
| | |
| | 45 |
| | |
| | |
| | 50 |
| | |
| | |
| | 5 5 |
| | |
| | |
| | 60 |
| | 50 |
| | |
| • | |

| 5 | |
|----|---------------------------------------|
| 10 | |
| 15 | |
| 20 | н |
| 25 | |
| 30 | X X X X X X X X X X X X X X X X X X X |
| 35 | CH — 0— |
| 40 | - 2 - R4 - C - R5 - R5 |
| 45 | R6—Q- |
| 50 | |
| 55 | |
| | · H |

| _ | 7 | T- | _ | Т- | Т | T- | 7 | T- | T | _ | _ | | 1 | _ | T |
|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------|-------------------|------------------|------------|-------------------|---------------|----------------------------|-------------|---------------------|--|--------------|
| ≥ | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 0 | ļ |
| <u>></u> | z | z | z | z | z | z | Z | 픙 | Z | z | z | Z | Z | z | ; |
| × | z | z | z | Z | z | z | z | Z | z | Z | z | z | Z | z | ŀ |
| Z | CH | CH | CH | СН | CH | Z | CH | Z | Z | H) | CH2-CH2-CH2-C | O-CH2-CH2-C | CH2-CH2-CH2-C | O- CH ₂ -CH ₂ -C | 100 |
| R3 | Me | Me | OMe | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | CH ₂ -CI | 0-CH | CH ₂ -Cl | 0-CH | Ma |
| \mathbb{R}^2 | OMe | CF ₃ | OMe | OMe | ¥ | ğ | ğe | ğ | Ethyl | Ethyl | OMe | OMe | OMe | OMe | 1/2 |
| R6 | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-Cl-Phenyl | i i henyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4_SMa_Phonyl |
| Q | - сн ₂ -сн ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -C(CH ₃) ₂ - | - CH2-CH2- CH2- | - CH2-CH2- CH2- | - CH2-CH2- | - сн2-сн2- | - CH2- 2- | - CH=CH- CH2- | - CH=CH- CH ₂ - | - сн=сн-сн | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH1-CH3- |
| R4, R5 | Phenyl | Phenyl | 4-Br-Phenyl | Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phe: // | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Et-Phe. |
| R | Коон | COOMe | СООН | СООН | СООН | СООН | СООН | СООН | нооэ | СООН | нооэ | нооэ | соон | COOE | COOH |
| Ŋ. | Ī | 12 | I-3 | 1-4 | I-5 | 1-6 | 1-1 | I–8 | 1 - -9 | 1-10 | 1-11 | 1-12 | I-13 | 1–14 | 1-15 |

14

| Ŋ. | 12. | R4, R5 | 0 | R6 | P.2 | D3 | 4 | , | Γ | ٤ |
|------|--|-------------|---|-------------------|---------|--|---------------------------------------|----------------|-------|-----|
| 911 | H000 | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4 SMa Dhenyl | T | A. | 7 7 | < ; | T | ≥ (|
| 1 | COONE | Dhamil | , , , , , , , , , , , , , , , , , , , | I STATE THE THE | J.M.E. | IME | N | z | Z | 0 |
| 01 | STATE OF THE PROPERTY OF THE P | riichyi | -CH2-CH2- | 4-OMe-Phenyl | OMe | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-18 | COORT | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | Me | Me | CH | z | z | S |
| -15 | Tetrazol | Phenyl | - C.vCH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | OMe | O- CH2-CH2-C | -CH2-C | z | 1 | 0 |
| 1-20 | C00H | Phenyl | -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | OMe | O-CH | 0-CH2-CH2-C | z | z | To |
| 1-21 | 1000H | Phenyl | - CH ₂ - C(CH ₃) ₂ - | 4-OMo-Phenyl | OMe | O-CH, | O-CH3-CH3-C | z | T | To |
| 1-22 | НООЭ | 4-Cl-Phenyl | -CE CH2- CH2- | 4-OMe-Phenyl | OMe | O-CH, | O-CH ₂ -CH ₂ -C | z | | |
| 1-23 | C00H | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | 2 | T | 10 |
| 1-24 | COOH | 4-Br-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyi | OMe | OMe | CH | z | 1 | , |
| 1-25 | СООН | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | OMe | Me | 2 | ; z | | 1 |
| 1–26 | C0011 | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyi | ğ | Me | 2 | 7 | Τ, | |
| 1-27 | СООН | Phenyl | - CH=CH- CH2- | Phenyl | Že | Me | HJ | 2 2 | 十 | |
| 1-28 | H000 | Phenyl | -CH=CH-CH2- | Phenyl | Ž | Me | Z | ; ; | 十 | T |
| 1-29 | COOH | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMa-phonyl | Total I | Me | NI I | ٤ ; | 1 | |
| 1-30 | COOH | Phenvi | יטתי טתי | 4 Old St. | Eunyi | INTE | Z | z, | z | |
| 200 | 11000 | t neury | -cn2-cn2- | 4-OMe-Phenyl | OMe | CH ₂ - CH | CH2-CH2-CH2-C | z | z | S |
| 10. | H000 | 4-Et-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-Phenyi | OMe | O- CH ₂ -CH ₂ -C | -CH2-C | z | Z | 0 |
| 76-1 | COOH | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | OMe | Me | СН | z | z | 0 |
| | COOE | rnenyi | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMo-Phenyl | ОМе | O-CH2-CH2-C | -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| I34 | CCOH | Phenyl | · CH ₂ ·CH ₂ · | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ | O-CH2-CH2-C | z | z | S |
| I-35 | COCASe | Phenyl | -C(CH ₃) ₂ ·CH ₂ · | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | Me | Z | 2 | E | |
| I-36 | C00H | Prayl | 1 - C(CH ₃) ₂ -Ch ₂ . | 3,4-Di-OMe-"lenyl | Ethyl | Me | CH | Z | Z | , [|
| I-37 | СООН | 4 17-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | CF3 | Me | CH | : z | ; z | 1 |
| 1-38 | COOH | 4-CI-Phenyl | -CH2-CH2-CH3- | 4-OMe-Phenvi | Š | Me | Z | : ; | ; ; | , |
| I-39 | COOH | 4-Cl-Phenyl | ·CH·CH·CH· | 4-OMa-Phenyl | E.h. | Ma | 710 | z ; | z ; | |
| 140 | C00H | p | -CH-CH- | 2 4 Di Ma Dhamil | | Me | E C | z]; | 7 | 5 |
| | | | 7 7 | Control Industry | OMe | Me | H | z | z | |

| | A | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|----|--------|--------------------------------------|-------------------|-------------|------------|-------------------|-----------------------------------|--------------|--------------------------------------|--|----------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|---------------|-------------|--------------------------------------|----------------|---------------|----------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------|
| 5 | Ϋ́ | z | СН | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | N | N | z | Z | F | z | z | Z | z | z | z | z | Z | z |
| - | × | 7 | z | Z | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | Z | z | Z | z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z |
| 10 | 2 | CH | N | СН | CH | CH | CH2-CH2-C | N | СН | | СН | CH | СН | N | СН | СН | Z | СН | | | CH2-C | CH2-C | СН | СН | СН | СН |
| 15 | R3 | Me | Me | Me | Me | Me | CH ₂ - CH ₂ | Me | Me | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | Me | CF ₃ | Me | Me | Me | Me | Me | Me | CH2- CH2-CH2-C | CH2-CH2-CH2-C | O- CH2-CH2-C | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | Me | ме | Me | OMe |
| 20 | R2 | SMe | Me | CF3 | OMe | Ethyl | OMe | Me | Ethyl | OMe | CF_3 | OMe | OMe | Me | оМе | Me | Me | Ethyl | ОМе | OMe | OMe | OMe | CF_3 | ОМе | Me | Me |
| 25 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | R6 | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,) - OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 3-Me-4-Et-Phenyl | 3-Me-4-Et-Pheny | 4-Br-Phenyl | 4-: - fe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-Br-Phenyl | 3-Br-Phenyl | 2-Me-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 3-Mo-Phenyl | 3-Me-4-SMe-Phenyl | 3-OMo-Phenyi | 3-OMe-Phenyl | 4-SMe-Phenyl |
| 35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | - | | | |
| 40 | | .H2- |)H ₂ - | СН≃СН∙ СН₂∙ | CH=CH·CH2- | :H2- |)H | CH2- | .Ή2- | .)H2- | C . H3)2-CH2- | .H2- | $^{ m CH_{2}}$ - | :H ₂ - | CH2-CH2- CH2- | ∵ಗ₂-CH₂- CH₂- | .Ή2- | CH2- | `H2• | CH=CH- CH2- | - CH: ∴H- CH₂- | - | .'H2- | Hī. | ΣH ₂ - | CH2- |
| 45 | 0 | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | · CH=C | CH-C | - CCH2- | · CH2-CH | -CH2-(| - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | .C. H | - CH2-CH2- | - CH2-CH2- | - CH2-CH2- | CH2- | - Jrl2-(| - CH2-CH2 | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH=C | ∵HO• | ÷. | - CH2-CH2- | - СН2-СН2- | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ |
| 50 | R4, R5 | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-F-Phenyl | Phenyl | enyl | P!. | 4-F-Phenyl | . Cl-Phenyl | 4-1. henyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-F-Phenyl | Phenyl | 4-Et-Firenyi | 4-Et-Phenyl | Phenyl |
| | R | COOH | COOH | . 300 | соон | СООН | COOBzl | СООН | СЭОН | СООН | соон | нооэ | СООН | COUR | СООН | СООН | соон | СООН | соон | СООН | СООН | Соон | СООН | СООН | СООН | Tetrazol |
| 60 | Ŋ. | <u>4</u> | 1-42 | 1–43 | 1-44 | 1-45 | 1–46 | 1-47 | 1-48 | I-49 | I-50 | 1-51 | 1–52 | 1–53 | 1-54 | 1-55 | 1–56 | 1-57 | 1–58 | 1-59 | 0 1 | 19-1 | 1–62 | [-6 3 | I–64 | i65 |

| Nr. | R1 | R4, R5 | 0 | R6 | IR2 | R3 | 7 | × | > | B |
|-------------------|-------|--------------|--|------------------------|-----------------|----------------------|--|-----|----------|----|
| 99 - 1 | H000 | 3-OMe-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | /SMe-Phenyl | OMe | Me | E | ; z | \top | |
| L9I | соон | Phenyl | -0- CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Me | Me | CH | Z | T | |
| 89-1 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-n-Propoxy-Phenyl | Me | Me | CH | 2 | ; 2 | |
| 69-I | СООН | Phenyl | -CH2-CH2- | 4-n-Propoxy-Phenyl | OMe | Me | E) | z | | |
| 170 | COOH | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-n-Butoxy-Phenyl | Me | Me | CH | z | T | |
| 1-71 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-n-Butoxy-Phenyl | OMe | Me | CH | z | T | |
| 1–72 | СООН | Phenyl | -0- CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Me | Me | CH | Z | <u>_</u> | 0 |
| 1–73 | H000 | Phenyl | -0- CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | Ethyl | Me | Œ | z | z | S |
| 1-74 | СООН | Phenyl | - CH2-CH2- CH2- | 2-Me-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-75 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 2-Mo-"hanyl | OMe | CH2-CF | CH2-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-76 | С00Н | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 2-Me-4-SMe-Phenyl | OMe | CH ₂ - CF | CH2-CH2-CH2-C | z | z | 10 |
| 1-77 | СООН | Phenyl | - C(CH ₃) ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | OMe | O.CH ₂ | 0. CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| 1-78 | COOMe | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-3-OMo-Phenyl | CF ₃ | Me | CH | z | z | 0 |
| I-79 | СООН | Phenyl | - CH=CH- CH2- | 4-Me-Phenyl | ₩ | Me | Z | z | z | 0 |
| وم 1-8 | C00H | Phenyl | -CH=: | 4-Me-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | 0 |
| 중 전 | Н000 | Phenyl | -: 12-Cn2- | 4-(Di-Me-Amino)-Phenyl | OMe | 0-CE2 | O- CF2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-82 | H000 | 4-CI-Phenyl | - cH2-CH2- | 4-OMe-Phenyl | OMe | Me | СН | z | z | 0 |
| £ | К00Н | 4-Et-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | 0 |
| * | СООН | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | O-CH2 | O-CH ₂ -CH ₂ -C | Z | z | 0 |
| 1-85 | C00H | 3-OMe-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-3-OMo-Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| 186 | COOH | Phenyl | -O-CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | Me | Me | CH | z | Z | 0 |
| 1-87 | C00H | Phenyl | -S-CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-4-CI-Phenyl | Me | Me | CH | z | z | 0 |
| F | HOC. | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-4-CI-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| S) | COOH | 3-Mo-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-4-Cl-Phenyl | OMe | CH ₂ -CF | CH2-CH2-CH2-C | Z | z | 0 |
| 96-1 | СООН | Phenyi | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 2-Me-Phenyl | Me | Me | СН | z | z | 0 |

5

| Г | T | Т | | | Π | Τ | Т | Т | T | | Γ | Т | Т | Т | Τ | Τ | Т | T | П | Т | T | Т | Т | Τ- | T | Γ |
|----------|---|--------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|-------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|---|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| | = 9 | 1 | 2 | 0 | 으 | 9 | 9 | 0 | 9 | 0 | 9 | 우 | 10 | 우 | 은 | 10 | 우 | 우 | 0 | 10 | S | 10 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| > | - 2 | : : | z | z | Z | z | Z | z | Z | z | z | Z | Z | Z | Z | z | z | z | E | Z | z | z | z | z | Z | z |
| ž | < 2 | | Z | z | z | z | z | z | z | z | Z | Z | Z | z | z | z | Z | z | z | z | z | Z | Z | z | z | z |
| 7 | 7 2 | , i | O- CH2-CH2-C | СН | H | CH | æ | CH | Z | Œ | Z | z | CH | CH | CH2-CH2-CH2-C | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | CH | CH | Z | СН | Æ | 0- CH2-CH2-C | CH | CH | CH | 0- СН2-СН2-С |
| p3 | Me | | O-CH2 | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | CH ₂ - CF | 0- CH ₂ | Me | Me | Me | Me | Me | 0- CH ₂ | Me | Me | Me | 0- CH ₂ |
| 122 | غ ا | 2 | OIME | CF_3 | OMe | OMe | Me | Me | Me | Æ | Me | ĕ | 13thyl | Ethyl | OMe | OMe | GF ₃ | OMe | Me | OMe | Me | OMe | CF_3 | Me | Ethyl | OMe |
| R6 | 2-Me-Phenyl | 4 OFt-1 OMe Dhamil | TOTAL STANDARD IN THE INTE | 4-iPr-Phenyl | 4-F-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-iPr-Phenyl | Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 4-(Di-Me-Amino)-Phenyl | 4-(Di-Me-Amino)-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 3-Cl-Phenyl | 2-Mc-Phenyl | 2-Mo-Phenyl | 3,4-Methylendioxyphenyl | 3,4-Methylendioxyphenyl | 3,4-Methylendioxyphenyl | 4-iPr-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 3,4-Di-Me-Phenyi | 3,4-Di-Me-Phenyl | 4-OMe-Phenyl |
| 0 | - CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | CH.CH. | 7117 7117 | - CH ₂ -CH ₂ - | - СН ₂ -СН ₂ - | - CH=CH- CH ₂ - | - CH=CH- CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | -0- CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ . | CH2-CH2- | - C(CH ₃) ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - (| - CH ₂ -CH ₂ - | - CH=CH- CH2- | - CH=CH- CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | 1-0-CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - |
| R4. R5 | Phenyl | Phenyl | | Phenyi | 2-Me-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 2-Me-Phenyl | Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | Phenyi | Phenyl | 2-Me-Phenyl | 4-F-Phenyl | Phenyl | Phenyl | lysnyl | Phenyl | Phenyl | ly. | Precayl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Et-Phenyl |
| <u>۳</u> | НООЭ | HC DD | 3,000 | COUNTE | СООН | H000 | . 200Н | Н000 | COOH | COOH | H00. | СООН | H00. | H00. | HOO! | СООН | СООН | СООН | Н000 | СООМе | С00Н | СООН | Н000 | СООН | СООН | 1.300 |
| Nr. | 16-1 | 1-92 | 60 | 1-7.3 | 1-94 | 1-95 | 96-1 | 1-97 | 86-1 | 1-99 | <u>I-100</u> | 101 | .02 | 1-103 | 1-104 | 1-105 | I-106 | 1-107 | I-108 | 1-109 | I-110 | [-]1] | I-112 | 1-113 | F-114 | I-115 |

18

| Z. | R | R4, R5 | Ò | R6 | R2 | R3 | 7 | × | > | B |
|-------|------------------|-------------|--|---|-------|---------------------|---|-----|----|---|
| 1–116 | СООН | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMo-Phenyl | 9 | Me | CH | (2 | Z | |
| 1-117 | COO- i-Propyl | Pasnyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Methylendioxyphenyl | ОМе | CH ₂ -CI | CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| 1-118 | нооэ | Phenyl | - CH2-CH2- | 3,4-Di-Me-Phenyl | ОМе | 0.CH ₂ | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| 61: | H000 | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-(Di-Mo-Amino)-Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| 07. | H000 | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-(Di-Me-Amino)-Phenyl | Me | Me | СН | z | z | 0 |
| ,,21 | СООН | 4-F-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | CF3 | Me | CH | Z | z | 0 |
| I–122 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| I-123 | СООН | Phenyl | - CH2-CH2- CH2- | 3-OMo-Phenyl | OMe | O-CH2 | O-CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| 1-124 | СООН | Phenyl | -S- CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Dhenyl | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-125 | COOM | Phenyl | CH(OH)-CH ₂ - | 4-Mo-Phenyl | Me | Me | СН | z | z | 0 |
| I126 | СООН | Phenyl | , - CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-4-Me-Phenyl | Me | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-127 | H00€ | Phenyl | - CH=CH- CH ₂ - | 4-iPr-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-128 | COOH | Phenyl | - CH=CH- CH2- | <ipr−phenyl< td=""><td>OMe</td><td>Me</td><td>CH</td><td>z</td><td>z</td><td>0</td></ipr−phenyl<> | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| I-129 | COOH | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Mo-Phenyl | Ethyl | Me | z | z | HO | 0 |
| I-130 | СООН | Phen; 1 | - CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-4-Mo-Phenyi | OMe | CH2-CI | CH2-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-13 | C00H | 4-Et-Phonyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | Me | Me | z | z | z | 0 |
| 1-132 | C00H | 4-Et-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | 0 |
| I-133 | СООН | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl |)Me | O-CH | 0-CH2-CH2-C | z | z | S |
| I-134 | COOButyl | Phenyl | -CH2-CH2- | 4-Et-Phenyl | CF3 | Mo | GH | Z | z | 0 |
| 1-13, | СООН | 4-1-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-Et-Phenyl | OMe | Me | GH | z | z | 0 |
| I-136 | COOH | Phenyl | -CH(OH)-CH ₂ - | 4-Et-Phenyl | Me | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-137 | СООН | Pheny! | -CH ₂ -CH ₂ - | 2-OMe-Phenyl | OMe | CH ₂ -CI | CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -C | Z | z | 0 |
| I-138 | СООН | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3-OMo-Phenyl | Me | Me | СН | z | z | 0 |
| I-139 | C00H | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-Phenyl | Me | Me | Z | z | z | 0 |
| | | | | | | | | | | |

| | 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---|--------------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|-----------------|------------|---------------|----------------------|-------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | M | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | <u> </u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 H | <u>о</u> н | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | <u> </u> | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | N | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | Z | H) | H | z | Z | Z | Z | 2; | Z | Z |
| | × | z | z | Z | z | z | Z | Z | Z | z | z | Z | z | Z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | Z | Z |
| 0 | Z | O- CH ₂ -CH ₂ -€ | Z | Z | CH | CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -C | НЭ | СН | HO | НЭ | o. cH≂cH.c | -CH ₂ -C | CH | CH | НЭ | НЭ | CH | СН | N | СН | CH | Z | Z | HO | НЭ | 0- CH2-CH2-C |
| ; | R³ | 0- CH ₂ | Me | Me | Me | CH ₂ -CH | $N_{\tilde{\tau}}$ | Me | Me | Me | 0-CH | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | Me | Ethyl | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | 0- CH ₂ |
| | | OMe | | | Ethyl | ОМе | | | OMe | | OMe | OMe | | OMe I | OMe 1 | | OMe 1 | | | | | | | Ethyl | Ethyl | OMe |
| | E 2 | ð | Me | Ethyl | 邑 | Ó | OMe | Me | Ô | Me | Ó | Ó | CF3 | Ó | Ó | CF3 | Ő | Me | Me | Ethyl | Me | Me | Me | 五 | 田田 | Ó |
| | | | henyl | | | | -Phenyl | Phenyl | | | henyl | henyl | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 2-OMe-Phenyl | 3-OMe-4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 3-OMe-4-Et-Phenyl | 3-OMe-4-Et-Phenyl | Cyclohexyl | Cyclohexyl | Cyclohexyl | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | Cyclohexyl | Cyclohexyl | Cyclohexyl | 4-Cl-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 2-OMe-Phenyl | 2-OMo-Phenyl | 2-OMe-Phenyl | 2-OMe-Phenyl |
| | R6 | 7. | Ä | <u>1</u> | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | $\ddot{\chi}$ | Ï | Cy | ς | ۍ ک | 7 | ï | Ç | Ś | Ç | <u>1</u> | 4 | 7-4 | 7, | 2-(| 2.4 |
| | 0 | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH=CH- CH2- | - CH=∵∴ ⊃H2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH-CH- | -CH2 | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | , · CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CE ₂ - | - CH2-CH2- CH2- | -C OHC | - CH2-Ch2- | - CH ₂ ** | -CH=Ctg- | - CH=CH- CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - |
| | R4, R5 | Phenyl | Phenyl | Phenyi | Phenyi | Phenyl | Phenyl | Phenyi | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | Phenyl | Phenyí | 4-Meyl | Phenyi | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyi | Phenyl | 4-CI-Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-CI-Phenyl |
| | R¹ | нооэ | СООН | CC: . | СООЖ | СООН | СООН | НООЭ | СООН | НООО | НООЭ | COOH | НООЭ | СООН | COOMe | СООН | нооэ | COOH | COOH | COOH | СООН | СООН | НООЭ | COOH | COOH | CCOH |
| | Nr. | I-140 | [-14] | I-142 | I-143 | I-144 | I-145 | I-146 | I-147 | 1-148 | 1-149 | t-150 | I -151 | 1-152 | 1-153 | I-154 | I-155 | | 1-157 | I-158 | 1-159 | I-160 | I-161 | 1-162 | I-163 | I-164 |

| CH2-CH2- CA NA < |
|--|
| Cyclohexyl OM6 CH2-CH2-CH2-C N N Cyclohexyl OM6 O-CH2-CH2-C N N 4-SM9-Phenyl CF3 Me CH N N 4-OEt-Phenyl CF3 Me CH N N N 4-OEt-Phenyl CF3 Me CH N N N 4-OEt-Phenyl CF3 Me CH N N N 4-CI-Phenyl DMe CH2-CH2-CH2-C N N N 4-CI-Phenyl CF3 Me CH N N 4-CI-Phenyl Me CH N N N 4-CI-Phenyl Me Me CH N N N 4-CI-Phenyl Me Me CH N N N 4-CI-Phenyl Me Me CH N N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH2-CH2-CH2-CH2-CH2 N N N </th |
| Cyclohexyl OMe O-CH2-CH2-C N N 4-SMe-Phenyl CF3 Me CH2-CH2-C N N 4-OEt-Phenyl CF3 Me CH4 N N 4-OEt-Phenyl CF3 Me CH2 N N N 4-OEt-Phenyl CF3 Me CH2 N N N 4-CI-Phenyl Me CH2 N N N 4-CI-Phenyl Me CH N N N 4-CI-Phenyl Me CH2 N N N 4-CI-Phenyl Me CH2 N N N 3-OMe-Phenyl Me CH2 N N N 3-OMe-Phenyl Me CH2 N |
| 4-SM9-Phenyl OME O-CH2-CH2-CH2-C N N 4-OEr-3-OMe-Phenyl CF3 Me CH N N 3-Me-4-CI-Phenyl Ehyl Me CH N N 4-OEr-Phenyl DMe Me CH N N 4-CI-Phenyl Me CH N N N 4-CI-Phenyl Me Me CH N N N 2-Me-CI-Phenyl Me Me CH N N N 2-Me-CI-Phenyl Me Me CH N N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH N N N Cyclohexyl OMe |
| 4-OEt-3-OMe-Phenyl CF3 Me CH N N 3-Me-4-Cl-Phenyl CF3 Me CH N N 4-OEt-Phenyl Ehyl Me CH N N 4-OEt-Phenyl OMe Me CH N N 4-Cl-Phenyl Me CH N N N 4-Cl-Phenyl Me CH N N N 4-Cl-Phenyl Ehyl Me CH N N N 4-Cl-Phenyl GMe CH N N N N 4-Cl-Phenyl GMe CH2-CH2-CH2-C N N N N 2-Me-4-Cl-Phenyl Me Me CH N N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH2-CH2-CH2-C N N N Cyclohexyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N N N 2-Me-4-Cl-Phenyl Me CH2-CH2-CH2-C N |
| 3-Me-4-Cl-Phenyl CF3 Me CH N N 4-OEL-Phenyl Bthyl Me CH N N 4-OEL-Phenyl OMe Me CH N N 4-Cl-Phenyl OMe Me CH N N 4-Cl-Phenyl Ethyl Me CH N N 4-Cl-Phenyl CF3 Me CH N N 4-Cl-Phenyl OMe Me CH N N 4-Cl-Phenyl OMe Me CH N N 2-Me-4-Cl-Phenyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH N N Cyclohexyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N N Cyclohexyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N N Cyclohexyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N N Cyclohexyl OMe CH2-CH2-CH2-C <t< td=""></t<> |
| 4-OEL-Phenyl Bihyl Me CH2-CH2-CH2-C N N 4-OEL-Phenyl OMe Me CH2-CH2-CH2-C N N 4-CI-Phenyl Me CH N N N 4-CI-Phenyl Ehhyl Me CH N N N 4-CI-Phenyl CF3 Me CH N N N 4-CI-Phenyl OMe Me CH N N N 2-Mc-Henyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH2 N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH2-CH2-CH2-C N N 4-CI-Phenyl Me Me CH2-CH2-CH2-C N N 4-CI-Phenyl Me Me CH2-CH2-CH2-C N N 4-CI-Phenyl Me CH2-CH2-CH2-C N N N 4-CI-Phenyl Me CH2-CH2-CH2-C N N N |
| 4—OEL-Picayl OMe Me CH2-CH2-CH2-C N N 4—CL-Phenyl Me Me N N N 4—CL-Phenyl Ethyl Me CH N N 4—CL-Phenyl CF3 Me CH N N 4—CL-Phenyl CMe Me CH N N 2-Me-4-CL-Phenyl SMe Me CH N N 2-Me-4-CL-Phenyl Me CH N N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH2-CH2-CH2-C N N 4-CL-Phenyl Me Me CH2-CH2-CH2-C N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH2-CH2-CH2-C N N 4-Cl-Phenyl Me CH2-CH2-CH2-C N N N 4-Cl-Phenyl Me CH2-CH2-CH2-C N N N 4-Cl-Phenyl Me CH2-CH2-CH2-C N N N 4-Cl-Phenyl OMe< |
| 4-C1-Phenyl OMe Me CH N N 4-C1-Phenyl Me CH N N N 4-C1-Phenyl Efthyl Me CH N N N 4-C1-Phenyl OMe Me CH N N N N N 2-Me-4-C1-Phenyl OMe CH2-CH2-CH2-C N <td< td=""></td<> |
| 4-CI-Phenyl Me CH N N 4-CI-Phenyl Ethyl Me CH N N 4-CI-Phenyl CF3 Me CH N N 4-CI-Phenyl SMe CH N N N 2Mc-4-CI-Phenyl SMe CH CH N N 3-OMe-Phenyl Me CH CH N N 3-OMe-Phenyl Me CH2-CH2-CH N N 4-CI-Phenyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N 4-CI-Phenyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N 4-CI-Phenyl OMe CH3 CH N N 4-OEt-Phenyl OMe CH |
| 4-Cl-Phenyl Ethyl Me N N 4-Cl-Phenyl CF_3 Me CH N N 4-Cl-Phenyl OMe Me CH N N 2Me-4-Cl-Phenyl OMe CH_2 - CH_2 - C N N 3- OMe -Phenyl OMe CH_2 - CH_2 - C N N 3- OMe -Phenyl OMe OC OC OC OC OC C - OMe -Phenyl OMe OC |
| 4-Cl-Phenyl CF3 Me CH N N 4-Cl-Phenyl OMe Me CH N N 2-Me-4-Cl-Phenyl SMe Me CH N N 3-OMe-Phenyl Me CH N N 3-OMe-Phenyl Me Me N N 4-Cl-Phenyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N 2-Me-4-Cl-Phenyl OMe CH2-CH2-C N N A-Cl-Phenyl OMe CH CH N N A-OEt-Phenyl Me Me CH N N N A-OEt-Phenyl Me Me N N N N A-OEt-Phenyl Me |
| 4-CI-Phenyl OMe Me CH N N 2-Me-4-CI-Phenyl SMe Me CH2-CH2-CH2-C N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH2-CH2-CH2-C N N 3-OMe-Phenyl Me Me N N N Cyclohexyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N N 4-CI-Phenyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N N Naphth-2-yl CF3 Me CH2-CH2-C N N N 2-OMe-Phenyl OMe Me CH2-CH2-CH2-C N N N 4-OEt-Phenyl OMe Me Me N N N 4-OEt-Phenyl Me Me Me N N N 4-OEt-Phenyl Me Me N N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N |
| 2-Me-CI-Phenyl SMe Me CH2-CH2-CH2-C N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH2-CH2-C N N 3-OMe-Phenyl Me Me N N N 4-CI-Phenyl OMe CH2-CH2-C N N 2-Me-T-Phenyl OMe CH2-CH2-C N N Maphth-2-yl OMe O-CH2-CH3-C N N A-OEt-Phenyl OMe Me CH N N 4-OEt-Phenyl Me Me CH N N 4-OEt-Phenyl Me Me N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N |
| Cyclothexyl OMe CH2-CH2-CH2-C N N 3-OMe-Phenyl Me Me CH N N 3-OMe-Phenyl Me Me N N N 4-Cl-Phenyl OMe CH2-CH2-C N N N 2-Me-4-Cl-Phenyl OMe CH2-CH2-C N N N Naphth-2-yl CF3 Me CH N N N 2-OMe-Phenyl Me Me CH N N N 4-OEt-Phenyl Me Me N N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N < |
| 3-OMe-Phenyl Me Me CH N N 3-OMe-Phenyl Me Me N N N Cyclohexyl OMe CH2-CH2-C N N 4-CI-Phenyl OMe CH2-CH2-C N N 2-Me-4-CI-Phenyl OMe CH3-CH2-C N N Naphth-2-yl CF3 Me CH N N 2-OMe-Phenyl Me Me CH N N 4-OEt-Phenyl Me Me Me N N N 4-OEt-Phenyl Me Me Me N N N 2-OMe-Phenyl Me Me Me N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N N |
| 3-OMe-Phenyl Me Me N N N Cyclohexyl OMe O-CH2-CH2-C N N 4-Cl-Phenyl OMe CH2-CH2-C N N 2-Me-4-Cl-Phenyl OMe O-CH2-CH2-C N N Naphth-2-yl CF3 Me CH N N 2-OMe-Phenyl OMe Me CH N N N 4-OEt-Phenyl Me Me Me N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N N |
| Cyclothexyl OMe O-CH2-CH2-C N N 4-Cl-Phenyl OMe CH2-CH2-C N N 2-Me-4-Cl-Phenyl OMe O. CH2-CH2-C N N Naphth-2-yl CF3 Me CH N N 2-OMe-Phenyl Me Me CH N N N 4-OEt-Phenyl Me Me Me N N N N 2-OMe-Phenyl Me Me Me N N N N 2-OMe-Phenyl Me Me Me N N N N |
| nyl CH2- CH2-CH2-C N N chyl OMe O-CH2-CH2-C N N chyl Me CH N N oMe Me CH N N Me Me CH N N |
| 2-Me-4-CI-Phenyl OMe O-CH2-CH2-C N N Naphth-2-yl CF3 Me CH N N 2-OMe-Phenyl Me Me CH N N 4-OEt-Phenyl Me Me N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N |
| Naphth-2-yl CF3 Me CH N N 2-OMe-Phenyl Me Me CH N N 4-OEt-Phenyl Me Me N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N |
| 2-OMe-Phenyl OMe Me CH N N 4-OEt-Phenyl Me Me CH N N 4-OEt-Phenyl Me Me N N N 2-OMe-Phenyl Me Me N N N |
| 4-OEt-Phenyl Me Me CH N N 4-OEt-Phenyl Me Me N N N 2-OMo-Phenyl Me Me CH N N |
| 4-OEt-Phenyl Me Me N N N 2-OMe-Prenyl Me Me N N N |
| 2-OMo-Pienyl Me Me CH N N |
| |
| |

| | | | | | _ | | | | | | | | , | | , | | | | | | | | | | _ |
|----------|----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---|--|--------------------------------------|--|----------------|--------------------------------------|-------------|------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| | ≥ | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | > | z | z | z | z | z | z | z | z | CH | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | HO | z | z |
| | × | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | Z | Z | z | z | Z. | Z | z | z | z |
| 10 | Z | CH | CH | 0-CH2-CH2-C | СН | CH | CH2- CH2-CH2-C | 0- сн ₂ -сн ₂ -с | НЭ | N | НЭ | CH ₂ - CH ₂ -СH ₂ -С | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | СН | CH | CH | N | НЭ | CH | CH | 0-CH2-CH2-C | CH | Z | Ñ | CH |
| 15 | R ³ | Me | Me | 0-CH ₂ | Me | Me | CH ₂ - CH | 0-CH ₂ | Mc | Me | Me | CH ₂ - CH | 0-CH ₂ | Me | Mc | Me | Me | Me | Me | Me | 0 -CH $_2$ | Me | Me | Me | Me |
| 20 | \mathbb{R}^2 | OMe | Me | OMe | Me | Ethyl | OMe | OMe | OMe | Me | Ethyl | OMe | OMe | CF3 | CF3 | OMe | Me | Ethyl | OMe | Ethyl | OMe | Me | Ethyl | Me | Ethyl |
| 25 | | Naphth-2-yl | Naphth-2-yl | 4-CI-Phenyl | 4-iPr-Phenyl | 4-SMe-Pherici | yl | henyl | 3-OMe-Phenyl | Naphth-2-yl | | h-2-yl | | 4-OEt-Phenyl | 4-OEt-Crenyl | 4-OEt-Phenyl | Cyclohexyl | Cyclohexyl | 4-OEt-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 4-OH-Phenyl | 4-OH-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyi | 3,4-Di-OMe-Phenyl |
| 35 | R6 | Nap | Nap | 4 | <u>4</u> | 4-5 | 4.5 | 3,4 | 3-0 | Nap | 1-1 | ν-ι | Nap | 40 | 4 | 4-0 | ζς | Cyc | 5 | 3,4 | 3,4 | 4 | 4 | 3,4 | 3,4 |
| 40 45 | 10 | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH=CH- CT. | - CH=CH. | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | . CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ · CH ₂ · | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH2-CH2- CE. | - CH ₂ -CH ₂ - | - C-`,-CH2- | - CH ₂ -C'(| - CH=CH- CH2- | CM=CH-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | CH ₂ -CH ₂ - |
| 50 55 | R4, R5 | 2-Me-Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-CF3-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | Pheny! | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-CT3-Phenyi | 4-CF3-Phenyl |
| | मि | СООН | СООН | соон | соон | H00J | ноо∵¹ | соон | СООН | СООН | COOH | COOF | сооме | COOEt | СООН | КООЭ | КООЭ | СООН | Tetrazol | С00Н | СООН | СООН | С00Н | COCH | СООН |
| 60 | Z: | 681−I | 1–190 | 1-191 | 1-192 | 1-193 | 1–194 | I-195 | 1–196 | [-197 | I-198 | 1-199 | 1200 | 1-201 | [1-202 | 1-203 | 1-204 | 1-205 | 1–206 | 1–207 | 1-208 | 1-209 | 1–210 | 1–211 | 1-212 |

| ż | la | p4 p5 | | has | | | 2 | | | Γ |
|-------|-------|---------------------------|--|------------------------|---------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|----|---|
| | | 77. 17. | | | ز.سه | K, | 7 | X | X | ≱ |
| 1-213 | СООН | | · CH2-CH2- | 3-OMe-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | -CH ₂ -C | Z | z | 0 |
| 1-214 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 2-OMe-Phenyl | 다. 3 | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-215 | НООЭ | i zaenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | S |
| 1-216 | СООН | Phenyl | -C(CH ₃) ₂ ·CH ₂ - | 4-OEt-Phenyl | OMe | CH ₂ -CH | CH2-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-217 | СООН | Prenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Me | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-218 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-CI-Phenyl | OMe | CH ₂ -CH | CH2-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-219 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Cl-Phenyl | OMe | 0-CH2-CH2-C | -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| 1-220 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Me | Me | Z | z | z | 0 |
| 1-221 | СООН | Phenyl | - 0-CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-Phenyl | OMe | 0. CH ₂ . | O-CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 6 |
| 1-222 | C00H | 4-Br-Phenyl | I - СН2-СН2- | 3,5-Di-OMe-Phenyl | G. | Me . | Z | Z | H | 0 |
| 1–223 | СООН | Phenyl | - CH=CH- CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Me | Me | СН | z | Z | 0 |
| 1-224 | НООЭ | Phenyl | - CH=CH- CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Me | Me | z | z | z | 0 |
| 1-225 | СООН | 4-I-Phenyl | - CH2-CH2- | 3,5-Di-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-226 | СООН | Phenyi | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,5-Di-OMe-Phenyl | Me | Me | CH | z | НЭ | 0 |
| 1-227 | СООН | 4-CF ₃ -Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-228 | СООН | 4-CF ₃ -Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Me | Me | CH | z | z | 0 |
| 1–229 | СООН | Phenyl | -CH2-CH2- | 3,5-Di-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | z | z | z | 0 |
| 1-230 | СООН | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | Cyclohexyl | OMe | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-231 | СООН | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | Cyclohexyl | Me | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-232 | СООН | Phenyl | -сн(он)-сн ₂ - | 3,5-Di-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-233 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl | OMe | CH ₂ -CH | CH2-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-234 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-CI-Phenyl | Me | Me | Z | z | z | 0 |
| 1-235 | КООЭ | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-CI-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-236 | COOMe | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 3,5-Di-OMe-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ | 0- CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

| | ≥ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|-----------|--------|--------------|---------------------|-----------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|--|--------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|---|---|------------|---|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------|--------------|
| 5 | > | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | H | H | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | z |
| | × | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z |
| 10 | 2 | CH | CH2- CH2-CH2-C | СН | CH | СН | Z | CH | CH ₂ -C | CH | CH | CH | Z | CH | CH. | CH | 2-CH2-C | CH ₂ -C | CH | 2-CH2-C | CH ₂ -C | CH | CH | CH | Z |
| 15 | R³ | Me | CH ₂ -CH | Me | Me | Me | Me | Me | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | OMe | Me | Me | Me | Me | Me | Me | CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -C | O- CH2-CH2-C | Me | CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -C | O- CH2-CH2-C | OMe | Me | Me | Me . |
| 20 | R2 | Ethyl | ОМе | CF3 | OMe | GF3 | OMe | Ethyl | OMe | OMe | OMe | ₩ | Me | Ethyl | OMe | Me | OMe | OMe | CF3 | OMe | OMe | OMe | CF_3 | Me | Me |
| 25 | | | | | | | | | | | | | | | - | | | | | | | | | | |
| 30 | Ré | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3,4-Di-O:phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 2-Me-3-OMe-Pheny! | 3-OMe-Phenyl | 4-OMe-7:nyl | 4-OMe-Enenyl | 4-SMe-Phenyl | 4-SMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | Cyclohexyl | 4-OMe-Phenyl | 4-OMo-Phenyl | Cyclohexyl | 2-OMe-Phenyl | 4-OMo-henyl | 4-OMe-Phenyl |
| 35 40 | | | | | H ₂ - | | | | | | | | | | | | | .H ₃)- | | | | | | | 7 |
| 45 | 0 | - CH2-C**- | - CH2-C112- | - CH=CH- CH2 | - CH=CH- CH2- | - CH2-CH2- | - CH2-CH2 | - CH2-CH2- | CH ₂ -CH ₂ - | · CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ | - CH ₂ -CH ₂ | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ | - Ch2-CH2- CH2 | - CH2-CH2- CH2 | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH(CH ₃) | - CH2-CH2 | - CH=CH- CH2- | - CH=CH- CH2 | - CH ₂ -CH ₂ | - CH ₂ -CH ₂ | - CH2-CH: | 10 |
| 50 | R4, R3 | i snyl | yl | richyl | Phenyl | Phenyl | Phonyl | 4-CF3-Phenyl | 4-CF ₃ -Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-F,1 | Phanyl | renyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-CF : tnyl | 4- ienyl |
| | RI | HOGE | СООН | :700 | СООН | СООН | СООН | КООЭ | СООН | СООН | СООН | СООН | COOH | НООЭ | COOH | СООН | СООН | КООЭ | ਨ00ਮ | СООН | СООН | HOOJ | tetrazol | СООН | СООН |
| 60 | Nr. | 1-237 | 1-238 | 1–239 | 1-240 | 1-241 | 1-242 | 1-243 | -244 | r-245 | 1-246 | 1-247 | 1-248 | 1–249 | 1-250 | 1-251 | 1–252 | 1-253 | 1-254 | 1-255 | H-256 | 1-257 | 1-258 | i-259 | 09. |

| | Rl | R4, R5 | Ò | R6 | IR2 | R3 | 7 | × | > | B |
|---------------|------|---------------------------|--|--------------------------|-----------------|--------|---------------------------------------|---|----------------|----|
| | СООН | Phenyl | - CH(2-OMe-Phenyl) CH2- | 2-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | Z | . _Z | |
| | СООН | Phenyl | - CH2-CH2- | 2-OMe-4-Br-Phenyl | Me | Me | H | Z | z | |
| | COOH | Prenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-Pnyl | Me | Me | EH | z | z | 0 |
| | COOH | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-Phenyl | Me | Me | Z | Z | z | 0 |
| | СООН | Phenyl | · CH ₂ -CH ₂ - | 2-OMe-Phenyl | Me | Me | Z | Z | CH | 0 |
| $\overline{}$ | COOH | Phersyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-Et-Phenyl | OMe | 0-CH | 0-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| | COOH | Phe | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-CI-Phenyl | GF ₃ | Me | EH | z | z | 0 |
| - | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 2-OMe-Phenyi | Ethyl | Me | E | z | z | S |
| _ | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | OMe | | 0-CH2-CH2-C | Z | Z | 0 |
| | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | GF3 | Me | CH | z | z | 0 |
| - | СООН | Phenyl | - CH=CH· CH2· | 4-2Me-Phenyl | ₩e | Me | Z | z | z | 10 |
| _ | СООН | Phenyl | - CH=CH• CH2• | 4-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | CH | Z | z | 0 |
| _ | COOH | 4-Br-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 2-OMe-Phenyl | OMe | CH2-CI | CH2-CH2-CH2-C | Z | z | 0 |
| | СООН | Phenyi | . JH(UH)-CH2- | 2-OMe-Phenyl | OMe | O-CH | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | Z | z | 6 |
| | COOH | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | OMe | 0-CH | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| 7 | СООН | 4-CF ₃ -Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| _ | COOH | 4-Cf-Phenyl | -CH'4-OMo-Phenyl)-CH2- | 4-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | Z | z | 0 |
| _ | COOH | 4-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3-Me-4-OMe-Phenyl | ₩ | Me | CH | z | z | 0 |
| _ | COOH | 4-Cl-Phenyl | · CH ₂ -CH ₂ - | 3,4 Methylendioxyphenyl | Me | Me | æ | z | z | 0 |
| \neg | COOH | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Methyle.:cioxyphenyl | Me | Me | Z | Z | z | 0 |
| | COOH | 4-Ci-Phenyl | - CH ₂ -C' ₂ - | 4-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | Z | z | z | 0 |
| | COOH | Phenyi | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | 4-Et-Phenyl | Ethyl | Me | æ | z | z | 0 |
| | COOH | Phenyl | · CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-Et-Phenyl | OMe | CH2-CI | CH2-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| | НООО | Phenyl | -CH2-CH2- | 4-Et-Phenyl | ОМе | CH2-CI | CH2-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| | | | | | | | | | | |
| 60 | | 50 55 | 40 45 | 25 30 35 | 20 | 15 | 10 | | : | |
|) | | | | Þ | J | | 0 | | 5 | |

25

| | _ | | | | | , | | _ | | | · | | _ | | | | , | | | · · · · | | | | ~ | | |
|------------|--------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|---|--------------------------------------|--|--|---|--------------------------------------|--|--|----------------------------|-----------------|-----------------------|-------------|--------------------------------------|--|
| | ≱ | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | ≥ | Z | z | 7. | z | Z | z | z | z | z | z | 픙 | Z | z | z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z |
| | × | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z |
| 10 | Z | CH ₂ -C | CH | CH | CH | CH ₂ -C | GH | 21 | GH | CH | CH | GH | Z | CH | CH | Z | -CH2-C | Z | CH2-C | -CH2-C | CH | CH | CH | CH | CH | CH ₂ -C |
| 15 | R3 | O-CH2-CH2-C | Me | Mc | Me | 0-CH2-CH2-C | Me | Me | Me | Me | Me | Me | | Me | | Me | CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -C | Me | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | CH2-CH2-CH2-C | Me | Me | Me | Me | Me | O- CH ₂ -CH ₂ -C |
| 20 | R2 | OMe | Ethyl | OMe | Me | OMe | OMe | Me | Ethyl | CF3 | OMe | Me | Me | Ethyl | \Box | Me | OMe | Ethyl | OMe | OMe | CF3 | OMe | SMe | OMe | Me | OMe |
| 2 5 | | | | Ŭ | |) | | ~ | I | | | | | | _ | - | | | | | | U | S | 0 | U |) |
| 30 | | 4-Et-Phenyl | 4-€Me-Phenyl | 4-C.vie-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 3-3 4-Et-Phenyl | 3-Me-4-Et-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 4-iPr-Phenyl |
| 35 | R6 | 4 | 4. | 4 | 4 | 1 | 3,4 | 4 | 4 | ¥ | Ξ. | 3,4 | 3,4 | 3,4 | 4 | 4 | 3,4 | 3,4 | 3,4 | 3,4 | 1 | <u> </u> | X | <u>f.</u> | 4 | 4 |
| 40 | | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH=CH- CH ₂ - | -CH=C. CH ₂ - | - € -₂-CH₂- | - CH(OH)-CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - СН ₂ -СН ₂ - | - СН2-СН ₂ - | - C(CH ₃) ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - Сн ₂ -СН ₂ - СН ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - СН ₂ -СН ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH=CH- CH ₂ - | I2-CH2- | J-CH ₂ -C. | - CH 12- | - CH ₂ -CH ₂ - | . CH ₂ -CH ₂ - |
| 45 | 0 | ن | -CE | -CE | . | Ģ | . | ÷. | E CE | E CE | . ∃ | <u>-</u> |)) | Т | -CH | <u>5</u> | . | . | . | 5 | E-CH | HO: | HO. | -CH | . C | E - |
| 50 | R4, R5 | Phenyl . | 4-C'-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 3,4-Di-C' nhenyl | 4-Cl-Phenyi | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 'Phen, | , ^P henyi | 4-Cl-Phenyi | 4-CI-Phenyl | Phenyi | Phenyl | henyl | Phenyl | 4-CI-Phenyl | 3,4-Di-Cl-Phenyl | Phenyl | Phesyl | 4-C Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-CI-Phenyl |
| | Ri | НООЭ | нооэ | НООЭ | HOCO | HO ~ ~ | COOE | КООЭ | Н000 | СООН | СООН | КООЭ | СООН | СООН | C00H | НООЭ | СООН | СООН | СООН | СООН | H000 | C. Jri | СООН | КООН | СООН | СООН |
| 60 | Nr. | 1–285 | 1–286 | 1-287 | 1-288 | 1-289 | 1-290 | 1–291 | 1–292 | 1–293 | 1-294 | 1-295 | 1-296 | 1–297 | I-298 | 1–299 | 1–300 | 1-301 | 1–302 | I-303 | I-304 | 1-305 | 1-306 | 1-307 | 1–308 | 7 |

26

| ż | 10 | p4 p5 | | n.k | | - | | | Ī | ſ |
|-------|--------|-------------|--|-------------------------|-----------------|----------------------|--|---|-------------|----------|
| 17.1 | 4 | N, N | > | Ko | R ² | R³ | 2 | × | > | <u> </u> |
| I-310 | C00H | 4-Cl-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Methylendioxyphenyl | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-311 | СООН | henyl | · CH2-CH. | 4-Br-Phenyl | Me | Me | z | z | z | 10 |
| 1-312 | C00H | Phenyl | · Cir-chy- | 4-Et-Phenyl | Me | Me | z | z | z | 10 |
| 1-313 | СООН | | -Сн2-СИ2- | 4-Et-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | | 6 |
| 1-314 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-Et-Phenyl | CF ₃ | Me | CH | z | T | 0 |
| 1-315 | Н000 | Phenyl | - CH2-CH2- CH2- | 4-Et-Phenyl | OMe | Me | CH | z | Z | 10 |
| 1-316 | Н000 | 4-Cl-Phenyl | · CH ₂ -CH ₂ - | 4-Br-Phenyl | Ethyl | Me | z | z | Z | 6 |
| I-317 | нооэ | 4-CI-Phenyl | - CH(4-Br-Phenyl)-CH2- | 4-Br-Phenyl | OMe | O. CH ₂ | O- CH ₂ -CH ₂ -C | z | Z | 0 |
| 1-318 | НООЭ | 4-CI-P!yl | - сн(он)-сн ₂ - | 4-SMe-Phenyl | OMe | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-319 | COOH | Phenyl | -CH2-CH2-CH2- | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | Me | Me | Z | z | z | 0 |
| 1-320 | COOH | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | Ethyl | Me . | СН | z | z | 0 |
| I-321 | C00H | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,5-Di-OMe-Phenyl | OMe | CH ₂ - CF | CH2- CH2-CH2-C | z | Z. | 0 |
| 1-322 | HCOO | Phenyi | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,5-Di-OMe-Phenyl | OMe | 0. CH ₂ | 0-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-323 | SC. 3 | 4-Et-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-324 | COOH | 4-Et-Phenyl | - CH2-CH2- | 4-SMo-Phenyl | OMe | O-CH2 | 0-CH2-CH2-C | Z | z | 0 |
| 1-325 | СООН | 4-Cl-Phenyl | -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | Me | Me | CH | z | H | 0 |
| 1-326 | C00H | 4-CI-Phenyl | -сн ₂ -сн ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Me | Me | z | z | z | S |
| 1-327 | H000 | Phenyl | · CH2·CH2· | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | Me | Me | СН | Z | z | 0 |
| I-328 | СООН | Phonyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 3,4,5-Tri-OMo-Phenyl | Me | Me | z | Z | z | 0 |
| 1-329 | C00H | 4-Cl-Phenyl | -0-CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-330 | COOH | Phonyl | -CH2-CH '42- | 4-Mo-Phenyl | Ethyl | Mc | СН | z | z | 0 |
| [-33] | СООН | Pisenyl | -CH2-Cf: Jrf2- | 4-Mo-Phenyl | OMe | 0-CH; | 0-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-332 | C00H | 4-CI-Phenyl | • C: ½-CH2- | 4-SMo-Phenyl | OMe | O-CH | O-CH=CH-C | Z | z | 0 |
| I-333 | СООН | 4-CI-Phenyl | -CH(OH)-CH ₂ - | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | Z | z | 0 |
| 1-334 | 100011 | 4-CI-Phenyl | -CH(4-SMe-Phenyl)-CH2- | 4-SMe-Phenyl | Me | Me | CH | z | z | 0 |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

| | | | , | | | | | | r | | r | | | | | | , | , | | | | | | - | | |
|----|----------------|----------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------|-------------|-------------------|--------------------------------------|--|--|----------------------------|------------------|--|-------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|
| | ≥ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 5 | > | z | z | z | z | z | z | z | z | z | ż | z | z | z | H | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | Z |
| | × | z | Z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z |
| 10 | Z | СН | CH | Z | 뚱 | CH | Z | z | CH | СН | СН | СН | CH | z | CH | z | CH | 2-CH2-C | СН | z | СН | CH ₂ -C | CH | EH. | СН | CH2-C |
| 15 | R ³ | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | CH2-CH2-CH2-C | Me | Me | Me | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | Me | OMe | Me | O-CH2-CH2-C |
| 20 | \mathbb{R}^2 | OMe | Me | Me | Ethyl | Me | æ | Me | OMe | Me | Ethyl | OMe | Me | Me | ₩ | Me | Ethyl | OMe | CF ₃ | Me | Ethyl | OMe | OMe | OMe | OMe | OMe |
| 25 | | | | | | | | y! | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | R6 | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 4-iPr-Phenyl | 4-iPr-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 3,5-Di-OMe-Phenyl | 3,5-Di-OMe-Phenyl | 2-Cl-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 3,4-Di-Mo-Phenyl | 4-OMo-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 4-Mo-Phenyl |
| 40 | Q | - CH2-CH2- CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | '. CH2-CH2- | - CH(4-Mo-Phenyl)-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- Cx12- | - CH2-C'¥2- | - CH2-CF. | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH(OH)-CH ₂ - | - CH2-CH2- | L-CH2-CH2- | i - CH2-CH2- | - CH2-CH2- | -CH ₂ -: | -CH ₂ -CH ₂ - |
| 50 | R4, R5 | Phenyl | Phenyi | 4-CI-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 3,4-Di-Cl-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4ーごトPhenyl | 4-CI-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-CI-Phenyl | Phenyl | Phenyi | Phenyi | Phenyl | 4-Cl-Phenyl | Cl-Phenyl | 4-Me-Phenyi | 4-Me-Phenyl | Phenyl | Phenyi | 4-CI-Phenyl |
| | R | C00H | СООН | СООН | СООН | СООН | С00Н | СООН | СООН | СООН | СООН | 1000 | СООН | СООН | COOMe | СООН | СООН | СООН | СООН | HOCC | СООН | COOF | COOH | СООН | . НООЭ | С00Н |
| 60 | Nr. | I-335 | 336 | 1-337 | 1–338 | 1–339 | I-340 | 1-341 | I-342 | I-343 | 7-344 | 1-345 | I-346 | I-347 | | 1-1-12 | 1-350 | 1-351 | 1–352 | I-353 | I-354 | 1-355 | I-356 | F-357 | - 1 | I-359 |

| 4-Me-Phenyl CF3 Me CH N 4-Me-Phenyl OMe Me CH N 4-Et-Phenyl A-Et-Phenyl Me N N 4-iPr-Phenyl OMe Me CH N 4-iPr-Phenyl Me Me CH N | Me CH Me CH Me CH Me CH Me CH Me CH | Me CH | Me CH Me CH | Me CH O- CH ₂ -CH ₂ -C | Me CH Me CH | Me CH Me CH | Me CH Me CH | Me CH CH2-CH2-C CH2-CH2-C | Me CH CH CH | Me CH CH CH | Me CH Me CH | Me CH Me CH | Me CH CH CH Me CH CH CH Me CH CH CH CH CH CH CH | O-CH ₂ -CH ₂ -C CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH | O-CH ₂ -CH ₂ -C CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH | O-CH2-CH2-C CH | O-CH ₂ -CH ₂ -C CH O-CH ₂ -CH ₂ -C CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH CH |
|---|---|--|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|---|--|--|
| 11 CF3 Me 11 OMe Me 1 | Me Me Me Me Me Me Me | Me | Me M | Me Me Me Me Me Me Me Me Me | Me | Me | Me | Me | Me M | Me | Me M | Me | Me M | | | | |
| OMe OMe OMe | | | | | - - - - - - - - - - - - - - - - - - - | - - - - - - - - - - - - - - - - - - - | | - - - - - - - - - - - - - - - - - - - | - - - - - - - - - - - - - - - - - - - | | | | ▕▕▗ ▐ ▗ ▐▗▐▗▄▍▄▍▄▍▄▋▄▋▄▊▄▊▄▊▄▊▄▊ | | M M M M M M M M M M M M M M M M M M M | | |
| | | | | | | | | | | | | | SMe Shy OME Ethy OME | Ethyl OMe OMe OMe OMe OMe OMe OMe OMe | | ┩═╟═╏═┩═╏╒╏╒╏╒╏╒ ╏═╏═╏═╏═╏ | ┩═┧╼┧═┧═┧═┨═╏═ ┪═┪═┪═┪═┧═┧┊┆═┨═┧═┧┈┧ |
| 4-iPr-J 4-iPr-J | 4renyl 4Pre-Phenyl 4PrPhenyl 2-ClPhenyl | 4-t-r-nenyl 4-iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl | 4-Et-Fnenyl 4-iPr-Phenyl 2-Cl-Phenyl 2-Cl-Phenyl 4-Et-Phenyl | 4tr-rhenyl 4iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4Et-Phenyl 4MePhenyl | 4-Et-Phenyl 4-iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Me-Phenyl 4-OMe-Phenyl | 4tr-Phenyl 4iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4tt-Phenyl 4Me-Phenyl 4-OMe-Phenyl | 4tr-Phenyl 4iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4Et-Phenyl 4Me-Phenyl 4-OMe-Phenyl 4-OMe-Phenyl 4-OMe-Phenyl | 4-Et-Phenyl 4-iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Me-Phenyl 4-OMe-Phenyl 4-OMe-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Et-Phenyl 4-Et-Phenyl | ly yl | | yl yl yl -2-yl | | henyl | 4tPhenyl 4iPrPhenyl 2-CIPhenyl 2-CIPhenyl 4MePhenyl 4MePhenyl 4MePhenyl 4EtPhenyl 4EtPhenyl 3,5-Di-OMePhenyl 3,4Methylendioxyphenyl 3,5-Di-OMePhenyl 3,5-Di-OMePhenyl 3,5-Di-OMePhenyl | 4tFnenyl 4iPrPhenyl 2-CIPhenyl 2-CIPhenyl 4EtPhenyl 4MePhenyl 4EtPhenyl 4EtPhenyl 3,5Di-OMePhenyl 3,5Di-OMePhenyl 3,5Di-OMePhenyl 3,5Di-OMePhenyl 3,5Di-OMePhenyl 3,5Di-OMePhenyl 3,5Di-OMePhenyl 3,5Di-OMePhenyl 3,5Di-OMePhenyl | 4Er-Phenyl 4iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4Et-Phenyl 4Et-Phenyl 4Et-Phenyl 4Et-Phenyl 4Et-Phenyl 3CI-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 4OEt-Phenyl 4OEt-Phenyl 4OEt-Phenyl | 4t-Fnenyl 4iPr-Phenyl 2-CI-Phenyl 2-CI-Phenyl 4Et-Phenyl 4Me-Phenyl 4Et-Phenyl 4Et-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 3,5Di-OMe-Phenyl 2-CI-Phenyl |
| | | | | | | | | | | | | | | | y)-CH ₂ - | yl)-CH2- | yl)-CH ₂ - |
| | | | | | | | | | | | | | | | y)-CH ₂ - | yl)-CH2- | yl)-CH ₂ - |
| henyl | henyl | henyl | henyl henyl | henyl henyl | henyl henyl Phenyl | henyl henyl Phenyl Phenyl | henyl henyl Phenyl Phenyl | henyl henyl Phenyl Phenyl henyl | henyl henyl Phenyl Phenyl henyl | henyl henyl Phenyl Phenyl heny! henyl | henyl henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl | henyl henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl | henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl | henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl henyl henyl | henyl henyl Phenyl henyl henyl henyl henyl henyl |
| | | | henyl | | henyl Phenyl | henyl Phenyl Phenyl | henyl Phenyl Phenyl | henyl Phenyl Phenyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl henyl henyl |
| | | | henyl | henyl | henyl Phenyl | henyl Phenyl Phenyl | henyl Phenyl Phenyl | henyl Phenyl Phenyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl henyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl henyl henyl | henyl Phenyl Phenyl henyl henyl henyl henyl |

| | _ | | _ | | Γ- | г - | - | - | · | | | _ | | | т | | | | , | _ | _ | | | | | т- |
|----|----------------|------------------------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|---|-----------------------------------|---------------|--|------------------------------------|---|--------------|------------------------------------|--|-------------------|--------------|------------------------------------|-------------------|
| | ≥ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | > | z | z | z | Z | H | z | z | H | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | H |
| | × | z | Z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z |
| 10 | Z | CH ₂ -C | СН | CH | E) | Z | CH | CH | z | CH. | CH | Z | CH2-C | CH | CH | CH | CH | CH2-C | CH | CH | CH ₂ -C | CH | CH. | CH2-C | СН | z |
| 15 | R ³ | 0- CH2-CH2-C | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | | Me | O-CH2-CH2-C | Me | Me | Me | Me | CH2- CH2-CH2-C | Me | Mc | 0-CH2-CH2-C | Me | Me | O- CH2-CH2-C | Me | Me |
| 20 | | e e | | | | | | | | | | | l _e | | $\overline{}$ | | | e g | | = | ٩ | | | ગુ | | Γ |
| | R2 | OMe | R ₃ | OMe | ₹ | Ethyl | OMe | ğ | ĭ | Ethyl | ₩e | ₩ | OMe | CF3 | Elega | Ethyl | GF ₃ | OMe | Me | Ethyl | OMe | OMe | Æ | OMe | CF ₃ | ₹ |
| 25 | | henyl | -Phenyl | | | | henyl | 3,5-Di-OMe-4-Cl-Phenyl | henyl | -Phenyl | 3,4-Methylendioxyphenyl | 3,4-Methylendioxyphenyl | Phenyl | | | | | | | | | | Phenyl | | henyl | Phenyl |
| 30 | | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-OEt-Phenyl | 3,5-Di-OMe-Phenyl | -OMe-4 | 3,5-Di-OMe-Phenyl | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | ethylendi | ethylendi | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 2-CI-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-OMo-Phenyl | 3-Me-4-OMe-Phenyl | 4-OEt-Phenyl | 3,5-Di-OMo-Phenyl | 3-Me-4-OMe-Phenyl |
| | R6 | 3,4-D | 3,4,5- | 4-0M | 4-0M | 4-0Et | 3,5-Di | 3,5-D | 3,5-Di | 4-0Et | 3,4-M | 3,4-M | 4-0Et | 3-0M | \$\frac{1}{2} | 4-Mo | 2-CFI | 4-Me | жо-є | 4-Me- | 4-Me | 4-OM | 3-Me- | 4-0Et | 3,5-Di | 37% |
| 35 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | | | | | CH2- | CH2- | | -1 ₂ - | | CH2- | CH ₂ - | | .42- | | | | | | | |
| 45 | | CH ₂ -CH ₂ - | CH2-CH2- | CH2-CH2- | CH2-CH: | 3-CH2- | -CH2-CH2- | H2-CH2- | · CH ₂ -CH ₂ - | CH2-CH2- | CH2-CH2-CH2 | CH2-CH2- CH2 | CH2-CH2- | - C(CH ₃) ₂ -CH ₂ - | H ₂ -CH ₂ - | CH2-CH2- CH2- | CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ | CH ₂ -CH ₂ - | C(CH ₃) ₂ -CH ₂ | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ | C.:3-CH2- | CH2-CH2- | · CH2-CH2- | CH ₂ -CH ₂ - | CH2-CH2- |
| | 0 | <u>٠</u> | ٥ <u>-</u> |) · | o- | - | | J- | o - | ٥-, | C) |) - J | ٠ <u>-</u> | Э <u>-</u> | o- | o- | <u>٠</u> | ိ | ိ | Ç. | o- | ာ• | <u>٠</u> | <u>;</u> | 9 | - |
| 50 | R4, R5 | Phenyl | Phenyl | 4-Me-Anderyl | 4-Me-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 3,4-Di-Cl-Pheny | 4-CL-Phenyl | 4-: -Phenyl | 4-Cl-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | Phenyl | 4-Me-Phenyl | Ph., j! | Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | Phenyi | Phenyl | 4-Et-Phenyl |
| 55 | R | Ph | P. | 4 | 4 | 1 | 3,4 | 1 | 4 | 1 | P. | Ph | 4 | 4 | Ph | 4 | 监 | E | 4 | 1 | 1 | 1 | 4 | 주. | 훕 | <u>1</u> |
| 50 | R¹ | соон | соон | COO: | СООН | СООН | СООН | COOH | СООН | C00H | CC(:: | COOH | СООН | COOH | СООН | СООН | СООН | COOH | COOF | COOH | соон | СООН | СООН | COOH | СООН | COOH |
| 60 | Ŋ, | 1–385 | 1-386 | 1-387 | 1–388 | 1-389 | I-390 | 1-391 | 1-392 | 1-393 | 1-394 | 1-395 | 1-396 | 7:1 | 1-398 | I-399 | 1700 | 401 | 1–402 | 1-40. | 1-404 | I-405 | I-406 | 1-407 | | 1700 |

30

| Nr. | R | R4, R5 | Ò | R6 | R2 | R3 | 7 | > | > | |
|-------|-------|---------------------------|--|-------------------------|--------|-------------------|-------------|----------|-------|-----|
| 1-410 | СООН | Phenyl | -CH2-CH2-CH2- | 3,4-Methylendioxyphenyl | CF3 | Me |) E | < z | | = |
| 11-11 | СООН | Phenyl | - CH2-CH2- CH2- | 3,4-Methylendioxyphenyl | OMe | Me | E E | 2 | 2 2 | , |
| 1412 | СООН | 4-Et-Phenyi | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | 3 5 | : = | : 7 | |
| 1413 | СООН | Phenyl | - Chi2-CH2- | 3.4-Di-OMe-Phenyl | Fthyl | Me | E | 3 2 | | |
| 1-414 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | 1 | Cu. Cu. Cu. | | 2 2 | |
| 1-415 | КООЭ | 4-Me-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₃ - | 4-Ma-Phenyl | 2 2 | | 12-C112-C | <u> </u> | z ; | J. |
| 1416 | C00H | 4-Me-Phenyl | - CH3-CH3- CH5- | 4 Ma Dhanyi | JWIC . | IME | E ; | z | z | |
| 1417 | HOOD | A. D. Dhenn | | ביינים וופוואז | Me | Me | Z | z | z | 0 |
| 0101 | 17000 | 4 rt nt | -CH2-CH2- | 3,4-Di-OMo-Phenyl | SMe | Me | СН | z | z | 0 |
| 07. | COOME | 4-EI-ruenyi | - CH2-CH2- | 3,4-Di-OMo-Phenyl | Me | Me | СН | Z | z | 0 |
| 1119 | COOH | 4-CF3-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phanyl | Me | Me | СН | z | z | 0 |
| I-420 | СООН | 4-CF ₃ -Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | Me | Me | Z | Z | 2 | T_ |
| 1-421 | C00H | 4-Et-Phenyl | - ೧ಚ್ತ-೧೫₂- | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Me | Me | Z | z | 2 | 0 |
| I-422 | C00H | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | E | E | | , C |
| 1-423 | C00H | 4-Cr-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | Me | Me | СН | Z | T | |
| 142, | СООН | 4-CI-Phenyl | -CH2-CH2- | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | Me | Me | 2 | 2 | : 2 | |
| 175 | СООН | 4-Et-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | | O-CH=CH-C | Z | 2 | |
| 1-426 | СООН | Pheny! | - CH2-CH2- Ch2- | 4-SMo-Phenyl | Ethyl | Me | CH | Z | 2 | |
| 1-427 | НСОО | P. W. W. | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | OMe | O-CH ₂ | O-CH3-CH3-C | Z | Z | 0 |
| 1-428 | HOOH | rienyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | Me | Me | E | z | z | 0 |
| 1-429 | C00H | Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-Mo-Phenyl | Me | Me | Z | Z | Z | 0 |
| 1430 | COOH | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-Phenyl | OMe | CF ₃ | E | z | z | |
| 1-431 | HO00H | 4-Me-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | OMe | Me | E | z | Z | To |
| I-432 | EI000 | 4-Me-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | OMe | | 0-CH2-CH2-C | Z | z | 10 |
| 1433 | СООН | 4-Et-Phenyl | -CH(3-OMe-Phenyl)-CH ₂ - | 2-OMe-Phenyl | Me | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-434 | COOH | 4-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | Naphth-2-yl | Me | Me | CH | z | z | 0 |

| | Г | T- | T | Т | Τ_ | Т | Т | 1 | Т | Г | Т | T | Τ- | Т | Т | _ | T | _ | Γ- | Т | T | Т | T- | T | | _ |
|----|----------|--|--------------|-------------|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|-----------------|---|-------------------|--------------------------------------|--|--------------------|--------------------------------------|--------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------------------|--|---------------|
| | | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | <u>×</u> | Z | z | z | z | Z | z | 핑 | Z | z | Z | Z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | z | z | z | z |
| | × | z | z | z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | 픙 | z | z | Z | z |
| 10 | Z | -CH ₂ -C | CH | Z | Z | E | CH2- CH2-CH2-C | CH | CH | Z | -CH ₂ -C | CH | Z | CH | CH ₂ -C | CH | CH | Z | CH | Z | CH | CH | Z | CH ₂ -C | CH | СН |
| 15 | R³ | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | Me | Me | Me | Me | CH ₂ - CH | Me | Me | Me | O- CH ₂ -CH ₂ -C | Me | Me | Me | O-CH2-CH2-C | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | O-CH2-CH2-C | Me | Me |
| 20 | R2 | OMe | OMe | Me | Me | Ethyl | OMe | Me | Me | Me | OMc | Μe | Me | Ethyl | OMe | OMe | Me | Me | Ethyl | ₩ | Me | Ethyl | رة: رياية | OMe | CF_3 | OMe |
| 25 | | | | <u> </u> | _ | 4 | <u> </u> | V | ~ | V |) | | | | J |) | N | V | H | V. | V | ш | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | | 4-SMe-Phenyl | 4-Me-Phenyl | Naphth-2-yl | 3-OMe-Phenyl | 4-OEt-Phenyl | 4-OEt-Phenyl | 3-OMo-Phenyl | 4-SMe-Phenyl | 4-SMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyi | 4-SMe-Phenyl | 2-OMe-Phenyl | 4-SMe-Phenyl | 4-SMe-Phenyl | 2-OMe-Phe! | 4-SMe-Phenyl | 4-SMe-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-SMe-Phenyi | 4 SMe Phenyl | -SMe-Phenyl |
| 35 | Ro | 4 | 1 | N. | Ţ | 1 | 1 | T. | 1 | 1 | ĭ | 3,4 | 3,4 | 3,4 | Ï | 1 | 5-(| 4 | 4 | 7,7 | 1 | 4 | 1 | 1 | 4 | 3 |
| 40 | Ů. | · OH2-CH2- | . 12-CH2- | - CH2-CF. | -CH(C ., CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH2-CH2- CH2- | - C(CH ₃) ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -C'T - CH ₂ . | - CH2-L-12- CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH2-CH2- | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH; CH2- | - CH2-CH2- | - CH2-C: | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | -CH2-CH2-CF7- |
| 50 | R4, R5 | 4-CF3-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | CI-Phenyl | 4-Et-Phenyl | Phenyl | Ph enyl | 4-Et-Phenyl | Pheny: | Phe. | 4-Et-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-CF ₃ -Phenyl | 4-CF ₃ -Pheny | 4-Cl-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | Phenyl | Phenyl |
| 55 | RI | H00, | CON | СООН | Н000 | СООН | соон | | | | К00Э | СООН | СООН | СООН | СООН | СООН | Н000 | С00Н | СООН | СООН | COOBzl | СООН | СООН | C007: | | СООН |
| 60 | Z. | 1-435 | 1-436 | 1-437 | 1438 | <u>.</u> | 1440 | 1441 | 1-442 | 1-443 | 1-444 | 1-445 | 1-446 | 1-447 | 1-448 | 1-449 | 1,3 | 1451 | 1-452 | 1-453 | 1-454 | 1-455 | 1-456 | 1-457 | 1458 | 1459 |

32

| <u> </u> | Ro | <u>%</u> | R | 7 | × × | <u>≽</u> |
|--|--------------------|----------|-------------------|---------------------------------------|--------|----------|
| _H2- | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | 1 | \top |
| CH2-CH2- | 4-OMe-Phenyl | Me | Me | Z | CH | 0 |
| CH ₂ -CH ₂ - | 4Me-Phenyl | CF_3 | Me | CH | z | 0 |
| CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | 0 |
| CH2-CH2- CH2- | 3,4-Di-OMc-Phenyl | Me | Me | CH | Z | 0 |
| CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | OMe | Me | CH | Z | 0 |
| - C(CH ₃) ₂ -CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | 0 |
| CH2-CH2- | 4-SMo-Phenyl | OMe | Me | CH | Z | 0 |
| CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Me | Me | СН | z | 0 |
| CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMo-Phenyl | Ethyl | Me | СН | CH | 0 |
| - CH ₂ -CH ₂ - | 4-CI-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ | 0-CH2-CH2-C | z | 0 |
| CH ₂ -CH ₂ - | Naphth-2-yi | OMe | Me | CH | Z | 0 |
| CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | O-CH ₂ | O-CH ₂ -CH ₂ -C | z | S |
| CH2-CH2- | 4-OEt-Phenyl | Me | Me | СН | z | 0 |
| - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Di-OMo-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | 0 |
| - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Di-OMo-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ | 0- СН2-СН2-С | z | 0 |
| - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-Phenyl | Me | Me | N | Z | 0 |
| - CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | Z | z | 0 |
| - CH ₂ -CH ₂ - | 2-Me-3-OMe-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ | 0-CH2-CH2-C | Z | 0 |
| ∵H2-CH2- CH2- | 4-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | 0 |
| - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-OMo-Phenyl | OMe | O-CH ₂ | 0-CH2-CH2-C | z | 0 |
| - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | OMe | CH | z | 0 |
| CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMo-Phenyl | OMe | Me | СН | z | 0 |
| CH2-CH2- | 3-OMo-Phenyl | Ethyl | Me | СН | Z | 0 |

| | | Т | Т | Τ | Τ | Т | T | Т | Т | Т | T | T | Τ | T | T | Т | Т | Т | Т | T | T | T | Т | Т | Ι_ | I – |
|---|--------|--------------------------------------|-------------------|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------------------------------------|--|--------------|-------------------------|--------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------|--|-------------------|---------------|
| | A | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | S | 우 | 9 | 10 | 10 | 0 | 우 | 10 | S | 10 | 10 | 10 | 10 | P | S | 10 | 우 | 0 | 9 | 0 |
| ; | > | Z | Z | Z | z | Z | z | Z | Z | Z | Z | Z | z | Z | Z | z | Z | z | Z | Z | Z | z | Z | Z | Z | z |
| | × | Z | z | z | Z | Z | z | z | z | z | Z | z | Z | z | z | z | Z | z | z | E | z | z | Z | z | z | Z |
| • | 2 | O-CH2-CH2-C | CH | 0-CH2-CH2-C | CH | CH | CH | CH | Z | CH | Z | CH | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | CH | CH | CH2- CH2-CH2-C | CH | CH | O- CH2-CH2-C | Z | CH | Z | H | CH | CH | СН |
| | R3 | 0-CH ₂ | Me | O-CH2 | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | 0-CH ₂ | Me | Me | CH2- CF | Me | Me | O-CH ₂ | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me |
| | R2 | OMe | OMe | OMe | OMe | OMe | ₩e | ₩e | Me | OMe | ₩ | Ethyl | OMe | OMe | ž | OMe | OMe | Me | OMe | ž | = | ₩ | Ethyl | CF3 | OMe | OMe |
| | R6 | 3-OMo-Phenyl | 3-Me-4-SMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | | | 4-Me-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Cyclohexyl | 4-SMe-Phenyl | 4-SMe-Pher.: | | 4-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 3,4-Methylendioxyphenyl | Phenyl | Phenyi | 3,4-Methylendioxyphenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl E | 4-Cl-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMo-Phenyl | Cyclopentyl |
| | Q | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ | - СН2-СН2- | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | -CH2-CH2- | | - CH ₂ -CH ₂ · (2- | | - CH ₂ | -CH2- | CH ₂ - CH ₂ - | - CCH2- | - CH2-CH2- | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | 2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | -C | - Crt. : JH2- |
| | R4, R5 | 4-CF3-Phenyl | 4-CF3-Pheny1 | 4-Cl-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | Phenyi | Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-CI-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Mic-Jenyi |
| | RI | СООН | СООН | СООН | СООН | СООН | H.J.J | COOH | СООН | C00H | C00H | | Ct. J.H | НО0Э | ,(00) | C00}. | С00Н | ٦- | C00H | СООН | C00H | COOH | СООН | COOH | С00Н | COOH |
| | 'n. | 1-484 | 1-485 | 1-486 | 1-487 | 1-488 | 1-489 | 1730 | 1491 | 1492 | 1-493 | 1494 | 1495 | 1496 | 1497 | 1-498 | 1-499 | 1-500 | I-501 | 1–502 | | I-504 | 1-505 | 506 | I-507 | 1-508 |

| Nr. | R. | R4, R5 | 0 | R6 | IR2 | R3 | 7 | × | > | B |
|-------|----------------|--------------|--|-------------------|-----------------|--------------------|--|-----|---|-----|
| 1-509 | соон | Phenyl | -CH2-CH2- | 4-OEt-Phenyl | Ę. | Me | CH | ; Z | T | - C |
| 1-510 | СООН | Phenyi | -CH2-CH2- | 4-OEt-Phenyl | OMe | Me | СН | Z | 2 | |
| 1-511 | СООН | 4-CF3-Phenyl | • CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | Me | Me | Z | z | z | 0 |
| 1-512 | НООЭ | 4-CF3-Phenyl | - CH ₂ -C: CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | Ethyl | Me | CH | Z | Z | 0 |
| I-513 | H002 | 4-Mo-Phenyi | - OH2-CH2- | 4-SMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | S |
| i-514 | НСОЭ | 4-Me-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Ethyl | Me | Z | z | z | 0 |
| 1-515 | С00Н | 4-Me-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | OMe | O. CH ₂ | O·CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 10 |
| 1-516 | Н000 | henyl. | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | Phenyl | CF ₃ | Me | CH | Z | z | 0 |
| 1-517 | СООН | Phenyl | ¹ - CH2-CH2- | 4-OMo-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ | O- CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-518 | COOH | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | G. | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-519 | СООН | 4-Me-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Ethyl | Me | CH | CH | Z | 0 |
| 1-520 | C00H | 4-CI-Phenyl | -CH2-CH2- | 3-OMe-Phenyl | Me | Me | Z | z | Z | 0 |
| 1-521 | COOH | 4-Cl-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | CH | Z | z | 10 |
| 1522 | C00H | Phenyl | · CH ₂ ·CH ₂ · CH ₂ · | 4-OMe-Phenyl | OMe | CH2-CF | CH2-CH2-CH2-C | Z | z | 0 |
| 1-523 | COOH | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ | O- CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| I-524 | COOMe | -Me-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | OMe | O-CH ₂ | O-CH2-CH2-C | Z | z | 0 |
| 1-525 | COOMe | enyl | -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | Phenyl | CF3 | Me | CH | Z | z | 0 |
| 1-526 | COOH | Pnenyl | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | S |
| 1-527 | COOH | 4-CF3-Phenyl | -CH2-CH2-C. | 4-SMe-Phenyl | Ethyl | Me | Ŧ | Z | z | 0 |
| I-528 | H000 | 4-CF3-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| 1-529 | СООН | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | OMe | Me | Æ | Z | Z | 0 |
| 1–530 | £,000 5,000 | 4-Cl-Phenyi | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Me | Me | CH | z | Z | 0 |
| 1-531 | C00H | 4-Mo-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | | Me | Z | Z | Z | 0 |
| F-532 | Н00Э | 4-Mo-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-Mc-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| | | | | | | | | | | |

| | | _ | _ | | | | _ | | | _ | | 7 | | _ | | | | | | T | | т | _ | | _ | |
|------------|----------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------|--------------|--|--------------------------------------|-------------|--|--|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------------------|--------------|--|------------------------|-----------------|--------------|--|--------------|
| | ≥ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | > | z | z | z | ЮН | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | Z |
| | × | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | 픙 | z | z | Z | Z |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Ξ | | Н | | E | | H | СН | CH | H ₂ -C | H2-C | H | CH2-C | H ₂ -C | 뚱 | CH | CH | 뚱 | 품 | CH2-C | 8 | 픙 | 뚱 | CH | H |
| 15 | 2 | ਲ | Z | CH | 2 | H | Z | 2 | C | ၁ | 0- CH2-CH2-C | 0-CH2-CH2-C | 0 | CH2- CH2-CH2-C | 0-CH2-CH2-C | O | C | C | O | 0 | CH2- CH2-CH2-C | 2 | O | C | C | CH |
| | | | | | | | | | | | 0-0 | 0 | | CH ₂ - | 0 | | | | | | CH ₂ - | | | | | |
| 20 | <u>R</u> | ₩ | Me | Me | Me | Me | Ğ | Me | Me | Me | _ | | Me | | | Me | Me | Me | Me | Μe | | ₩ | Me | Me | Me | Me |
| 20 | R2 | ₩ We | Μe | Ethyl | Me | Ethyl | Me | Ethyl | OMe | Me | OMe | OMe | OMe | OMe | OMe | OMe | Me | CF3 | OMe | Ethyl | OMe | ŝ | OMe | Me | ОМе | Mc |
| 05 | | | 7. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | | | ypheny | ypheny | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 3,4-Methylendioxyphenyl | 3,4-Methylendioxyphenyl | | | nyl | ınyl | | | | lyn: | nyl | 1 | - | yl | yl | | | inyl | inyl | | inyl | nyl | nyl | inyi |
| 30 | | 4-F-Phenyl | fethyle | fethyle | 1/ | /1 | 4-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-CL-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 1/ | 3-OMe-Phenyl | 4-SNº Phenyl | Napin:n-2-yl | Naphth-2-yl | 4-Me-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | ،ا | 4 | 4-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | - - | 4-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl |
| | R6 | 4-7-4 | 3,4-N | 3,4 | Phenyl | Phenyl | 4-0N | 4-ON | 4 1 | 4-CI | Phenyl | ξ | 4-81 | Napin | Naph | 4-Me | 4-Me | Phenyl | Phenyl | 4-ON | 4 VIO | Phenyl | 4-0N | 4-0N | 70 | 300 |
| 3 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | • | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | · | | | | | CH2-CH2- | - CH(Phenyl)·C'42- CH2- | | | - CH(Phenyl)-CH2- CH2- | | | | |
| 40 | | CH ₂ - | | | 12- | CH2- | | CH_2 | | | CH ₂ - | CH ₂ - | CH_2 - | | | | | CH2 |) C.43 | | |)-CH2 | CH_2 | CH2- | | |
| | | - СН2-СН2- СН2- | - CH ₂ -CH ₂ - | -CH2- | -CH | -CH2- | Į. | • СН ₂ -СН ₂ - СН ₂ - | CHy. | , | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | -CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | CH2 | Phe. | Pheny | - CH2-CH2- | -Ch2 | Pheny | - CH2-CH2- CH2- | CH2-CH2-CH2 | CH2-CH2- | CH2-CH2- |
| 45 | 0 | - CH2 | $-$ CH $_2$ | - CH ₂ -CH ₂ - | -CH ₂ -CH ₂ 32- | - CH2 | -CH2-Cr. | \cdot CH $_2$ | - CH ₂ -CH ₂ - | -CH) | - CH ₂ | - CH2 | - CH2 | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2 | - CH2 | -CH2-CH2- | - CH(Pheil | ·CH(| - CH2 | - $\mathrm{CH}_2\text{-}\mathrm{Ch}_2$ | -СН(| -CH2 | CH2 | CH | - CH2 |
| | | | | | | | | | | | | 1 | | | | Ĭ | | | | | | | | I | Ì | |
| 50 | | | | | | henyl | | | lenyl | lenyl | enyl | Pheny | Pheny | | | henyl | henyl | | a | | | | | | 1 | neny! |
| | R4, R5 | Phenyl | frenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Br-Pheny | Phenyl | Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-F-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | Phenyl | 4-F-Ph | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Cl-Ph | 4-CI-Phenyl |
| 55 | E. | Ā | | <u>a</u> | <u>a.</u> | 4 | ī. | <u>a.</u> | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | <u>a.</u> | a, | 4 | 4 | <u>L</u> | 4 | <u>a</u> , | P | P | a. | | 4 | 4 |
| | | носэ | | HO | HO00 | C00H | COOH | HO00 | HO00 | C00H | C00H | 000 | Н000 | C00H | C00H | COOH | COOH | COOMe | H000 | HO00 | C00H | C00H | HO00 | C00H | H000 | COOH |
| 60 | R | ادر | í | .)] | | ರ | | | | | | | | | | | | | | ಶ | ರ | ö | | | | 7 |
| | ż | -; - | 1-534 | I-535 | I-536 | 1-537 | I-538 | 1-539 | 1-546 | 1-541 | 1-542 | 1-543 | I-344 | I-545 | 1-546 | 1-547 | I-548 | 1-549 | 1-550 | 1-551 | 1-552 | 1-553 | 1-554 | 1-555 | 1-556 | 1-557 |
| | | | | | | | | — · | | | | l | | | | | | | | | | | 1 | | ــــــــــــــــــــــــــــــــــــــ | |

| Ŋr. | RI | R4, R5 | Ò | R6 | P2 | p3 | 7 | 2 | T | |
|---------|-------|----------------------------|--|-------------------------|------------|-------------------|---------------------------------------|-----|--------|-----|
| I-558 | COOH | Phenyl | -CH(?lienvl)-CH3-CH3- | Phenyl | 1 2 | NG. | 7 7 | < ; | \top | ≥ |
| I-559 | C00H | 4-CF ₃ -Pheny | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3.4-Di-OMe-Phenyl | SNG ONC | | IN CO. | z ; | \top | 5 |
| I-560 | COOH | 4-CF ₂ -Phenvi | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₃ - | 2 OMa Phanil | O L | | O- CH2-CH2-C | z | 1 | 5 |
| 1-361 | COOH | Dhamil | OTTO A COM | S CANCEL MEHRI | cunyi | Me | CH | Z | z | 0 |
| 100-1 | 1000 | ritellyi | -CH(Fhenyi)-CH;-CH2- | Phenyl | Ethyl | Me | Z | z | z | 0 |
| 700-1 | COUMe | rnenyi | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-OMe-Pher.yl | CF3 | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-563 | C00H | 4-Me-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | 2 | T |
| I-564 | C00H | 4-Me-Phenyl | -CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | ğ | | O. CHACHAC | 2 | 十 | |
| I-565 | СООН | 4-Cl-Phenyl | - CH ₂ -Ch ₂ - | 3,4,5-Tri-OMe-Phenvi | Fthv | Me | CH | 2 | 1 | |
| I-566 | СООН | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | e e | | O. CHA. CHA. | Z | 1 | |
| 1-567 | СООН | Phenyl | -CH-CH-CH- | 4-OMe-Phen | 3 | | C112-C | | 1 | |
| 1548 | COOH | Dhanul | 77 77 | CAME THE ST | CIME | Me | E. | Z | z | S |
| 2 | 11000 | rucityi | -C:::-CH2- | 3,4-Methylendioxyphenyl | OMe | Me - | CH | z | z | 0 |
| I-109 | COUR | Pnenyi | -CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Methylene yphenyl | Me | Me | СН | z | z | To |
| 1570 | C00H | Phenyl | - CH(Phenyl)-CH2- CH2- | Phenyl | OMe | 1 | O. CH2-CH2-C | z | 1 | |
| I-571 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | Ę, | Me | H | 2 | 十 | , [|
| 1-572 | СООН | Phenyl | CH. CH. CH. | A OMe phone | | | 7 | 3 | 1 | 7 |
| 577 | COOR | Dhomil | - CIT CIT CIT | 4-Owe-ruenyi | Me | Me | CH | z | СН | 0 |
| 1.07. v | COOR | rnenyi | -CH2-CF CH2- | 4-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | Z | z | z | 0 |
| 1-5/4 | COOH | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Et-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| C/C-I | COUR | 4-CF ₃ -Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-5/0 | HOOS | 4-CF ₃ -Pirenyl | - CH ₂ ·CH ₂ · CH ₃ | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| 1/2-1 | | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Et-Phenyl | OMe | O-CH ₂ | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| 1-578 | H000 | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3-Cl-4-OMo-Phenyl | Ethyl | Mc | CH | z | z | 0 |
| 1-579 | COOH | 4-Mo-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMo-Phenyl | Me | Me | E | z | T | To |
| I-580 | C00H | 4-Me-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | ₩ We | Me | Z | z | T | |
| 1-581 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | Naphth-2-yl | Me | Me | Z | z | T | To |
| 1-582 | HC | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | Naphth-2-yl | Ethyl | Me | CH | z | T | To |
| | | | | | | | | | ٦ | 7 |

Ī

5

| | _ | _ | _ | Т- | т- | 1 | _ | γ | т | | т | 1 | _ | т- | 7- | _ | | т- | _ | т- | | - | · | т- | _ |
|-------------|--------|--|---|--------------|------------------------|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------|--|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--|------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------|
| | ≥ | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | v. |
| 5 | > | z | z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | Z | z | z | z | z | Z | z | Z | Z | | z | z | z |
| | × | z | Z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | Z | z | z | z | CH | z | z | z | z | Z | Z | z | z |
| 10 | Z | -CH2-C | H2-C | GH. | Z | HU | Z | 뜻 | HJ | CH2-C | .H2-C | .H2-C | CH. | 3H2-C | H | СН | Z | H | z | CH | H | CH | | CH | |
| 15 . | R3 | CH ₂ - CH ₂ -CH ₂ -C | O-CH2-CH2-C | Me | Me | | Me | Me | Me | O- CH2-CH2-C | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | 0-CH2-CH2-C | Me | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | Me | Me | Me | Me | Me | Me (| Me (| Me (| O-CH2-CH2-C | Me | O-CH3-CH3-C |
| 20 | | OMe | l e | T | | 1 | | | 1 | e e | l _e | 2 | ┼── | l _e | 1- | | | | \vdash | _ | 1 | \vdash | l _e | | و |
| | EX. | Ó | OMe | ğ | ž | Ethyl | ₩ | GF ₃ | Ethyl | OMe | OMe | OMe | OMe | OMe | OMe | ž | ₩ | 8 ₹ | ž | Ethyl | OMe | æ | OMe | GF ₃ | OMe |
| 25 | | | | | | | | henyl | henyl | | | nenyl | nenyl | | | nenyl | ıenyl | Phenyl | -Phenyl | ıenyi | | | | xyphenyl | ienyl |
| 30 | | 4-OMo-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-OMo-Phenyl | 3,4-Di-OMo-Phenyl | 3,5-Di-OMe-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 3,5-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3-OMo-Phenyl | 4-SMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Phenyl | Phenyi | 4-iPr-Phenyl | 3,4-Methylendioxyphenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl |
| 35 | R6 | 4 | 4 | 4 | 돈 | 돈 | 4 | 3,4 | 3,5 | 4 | 4 | 3,5 | 3,4 | Y | $\frac{1}{1}$ | 3,4 | 3,4 | 3,4 | 3,4 | 3,4 | 품 | H. | 4 | 3,4 | 3,4 |
| 40 45 | 6 | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | -CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH(Phenyl)-CH2- CH2- | -CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -L2- CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | -сн(: сн(он)-сн ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - Ch2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH2-CH2- CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | -CH(Phenyl)-CH ₂ -CH ₂ - | - CH(Phenyl)-CH2- CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | -CFg-CH2- | - CH2-CH2- CH2- |
| 50 | R4, R5 | 4-F-Phenyl | -F-Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyi | Phenyl | 4-F-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-CF3-Phenyl | 4-Cl-Pheny! | tenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | P:yl | Pnenyl |
| 55 | RI | H000 | СООН | С00Н | СООН | C00H | COOH | H000 | H000 | СООН | СООН | СООН | СООН | Н00Э | СООН | С00Н | Н000 | C0C;- | COOH | COOEt | С00Н | C00H | | | СООН |
| 60 | Nr. | 1–583 | I-584 | I-585 | 1-586 | I-587 | I-588 | 1-5: | <u> </u> | 1 | I-592 | | | 1–595 | I-596 | | | | | 109-1 | | I-603 | | | 909-1 |

5

| ≽ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|---------------------------------|--|--|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------------------------------|--|-------------|--------------------------------------|--|--|------------------------|-----------------|--------------|--------------|-----------------|--|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--|-----------------------|
| <u>></u> | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | Z | z | 픙 | z | Z | Z | z | Z | Z | Z | 2 | z | z | Z |
| × | z | z | z | z | Z | z | z | ਲ | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z |
| Z | O-CH2-CH2-C | CH | E | 8 | z | СН | z | Z | CH | CH | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | CH | Z | CH | E | CH | СН | CH | H | CH | CH | Z | z | CH |
| <u>ج</u> | O-CH | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | O-CH | 0-CH | Me | Me | OMe | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me | Me |
| ~ | OMe | OMe | OMe | Æ | ₩ | Ethyl | Me | Ethyl | OMe | ₩ | OMe | OMe | GF ₃ | Me | OMe | OMe | Me | Ethyl | CF ₃ | Me | OMe | Me | Ме | OMe | Me |
| Ro | 4-SMo-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 4-SMe-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Plienyl | 4-Et-Phenyl | 4-SMe-Phenyl | Naphth-2-yl | Naphth-2-yl | 4-SMe-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-SMo-Phenyl | 4-SMo-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 3,5-Di-OMe-Phenyl | 3-OMo-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3,5-Di-OMe-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 4-Me-Phenyl |
| ک ک | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ . | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH2-CH2- CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | l - сн(он)-сн(он)- сн ₂ - | CH2-CH2- CH2- | - CH(Phenyl)-CH2- CH2- | - CH2-CH2- CH2- | - CH2-CH2- | - CH₂-∵H₂- | - CH₂-∟12- CH₂- | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH2-CH2- CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - €' ;-CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH(OH)-CH(O??) CH2- |
| K ⁷ , K ² | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Br-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 4-CI-Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyi | Phenyl | Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | Phenyl | 4-Cl:henyl | 4-Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | Phenyl | Phenyl |
| Κ. | COOH | HO00H | СООН | СООН | СООН | СООН | СООН | нооэ | СООН | СООН | СООН | СООН | СООН | СООН | COOH | Н000 | CC TH | СООН | СООН | C00H | ਚ ਹ | 3 | COOri | COOH | H000 |
| IN. | 1-607 | 1-608 | 1-609 | 1-610 | - 1-0-1 1-0-1 | 1-612 | 1-613 | 1-614 | 1-615 | 16.6 | 1-617 | 618 | 1-619 | 1-620 | 1-621 | 1-622 | 1-623 | 1-624 | I-625 | 1-626 | 1-627 | 1628 | 1-629 | 1-630 | 1-631 |

| - | - | _ | | | _ | _ | _ | ~ | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--|--|--|-----------------------------------|--|--|--------------------------------------|---|-----------------|--|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|--|--|---|--|---------------------------------------|----------------|-----------------|-------------|------------------|-------------|
| M | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <u>></u> | z | z | Z | Z | Z | z | z | z | Z | z | z | Z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z |
| × | z | z | z | z | Z | Z | z | Z | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | z | Z | z | Z | z | z | z | z |
| Z | CH | 0- CH2-CH2-C | z | 0- CH2-CH2-C | z | H | EH | Æ | CH | CH | CH ₂ -C | CH2-CH2-CH2-C | CH2-C | CH | CH ₂ -C | CH | CH ₂ -C | CH | CH | CH2-C | CH | SH | CH | Z | CH |
| R3 | Me | 0-CH ₂ | Me | 0-CH ₂ | Me | Me | Me | Me | Me | Me | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | CH ₂ -CH | O-CH2-CH2-C | Me | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | Me | 0- CH ₂ -CH ₂ -C | Me | Me | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | Me | Me | Me | Me | Me . |
| R2 | Ethyl | OMe | Me | OMe | Me | Ethyl | OMe | Ethyl | Ethyl | Ethyl | OMe | OMe | OMe | Ethyl | OMe | CF3 | OMe | OMe | OMe | OMe | Ethyl | OMe | CF3 | Me | Ethyl |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | <u> </u> | <u> </u> | | |
| R6 | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Me-Phenyl | .,4-Di-OMe-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 3,4,5-Tri-OMe-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-iPr-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 4-iPr-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Mo-Phenyl | 4-Et-Phenyi | 4-Et-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Et-Phenyl | Naphth-2-yl | 3,4-Di-Cl-Phenyl | 4-CI-Phenyl |
| | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | 4 | 4 | | | | | Z | | CH2- |
| Ò | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ CH ₂ | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - C'' CH ₂ - CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - СН ₂ -СН ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ ;- | - CH2-CH2- CH2 | - CH2-CH2- CH2- | -CH2-CH2- | -CI H2-CH2- | . 1 |
| R4, R5 | 4-Cl-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-F-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-F-Phenyl | Phenyl | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Phenyl | Phery: | 4-F-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-Me-Phenyl | 4-F-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-Cl-Phenyi | Phenyl | Phenyl | 4-F-Phenyl |
| RI | СООН | СООН | С00Н | СООН | С00Н | Н000 | COOH | С00Н | СООН | Н00Э | H000 | H000 | СООН | СООН | СООН | C00H | COOH | 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - | COOMe | СООН | COOH | C. | COOH | С00Н | COOH |
| Ŋ. | 1-632 | 1-633 | 1-634 | 1-635 | 1-636 | 1-637 | I-638 | 1-639 | ., <u>Y</u> | 1-641 | 1-642 | 1-643 | 944 | 1-645 | 1-046 | 1-647 | I-648 | 1-649 | I-650 | 1-651 | - 1 | - 1 | I-654 | - 1 | 1-656 |

| Nr. | R | R4, R5 | ð | R6 | R2 | R3 | 7. | × | > | 3 |
|----------------|-------|------------------|--|-------------------------|--------|---------------------------------------|--|-----|---|----|
| 1-657 | СООН | Phenyl | -CH2-CH2- | Phenyl | OMe | - | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | ; z | 1 | |
| 1-658 | СООН | Phenyl | - CH2-CH2- | 4-OMe-Phenyl | Ę, | Me | CH | Z | 1 | |
| 1-659 | СООН | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | 0- CH2-CH3-C | CHC | z | z | To |
| į | H000; | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | Z | z | To |
| (-ec. | 1.00H | Pneuyl | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | 4-CI-Phenyl | OMe | CH ₂ -CH | CH2-CH2-CH2-C | z | z | S |
| 1-662 | COCH | 4-Cl-Phonyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | -CH ₂ -C | Z | z | 10 |
| 1-663 | HOUJ | 4-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,5-Di-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | To |
| - 1 | HOCOL | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMo-Phenyl | Ethyl | Me | Z | H | z | 0 |
| I-665 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3-OMe-Phenyl | OMe | Me | Z | z | Z | 0 |
| 1-666 | Н000 | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | OMe | Me | E) | | Z | 0 |
| I-667 | Н000 | 4-CI-Phenyl | · CH ₂ -CH ₂ - | 4-2: e-Phenyl | Me | Me | Z | 1 | z | 0 |
| I-668 | Н000 | Phenyi | - CH ₂ -CH ₂ - | 2,3-Di-OMe-Phenyl | OMe | 0-CH ₂ | O-CH2-CH2-C | Z | Z | 0 |
| 699-1 | СООН | 4-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMo-Phenyl | Me | Me | Z | z | z | To |
| 0 <i>L</i> 9-1 | C00H | 4-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-671 | COOH | 3,4-Di-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-OMo-Phenyl | OMe | Me | CH | Z | z | 0 |
| I-672 | С00Н | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-iPr-Phenyl | Me | Me | ਲ | z | z | 0 |
| 1-673 | Н000 | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Di-OMo-Phenyl | ĕ ĭ | Me | Æ | z | z | 10 |
| 1-674 | H000 | 4-Et-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | 땅 | z | Z | 6 |
| -675 | H000 | Phenyl | · CH ₂ -CH ₂ - | 4-iPr-Phenyl | Me | Me | Z | z | z | 0 |
| . 376 | HOOJ | 3,4CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | Me | Me | ¥ | Z | z | 0 |
| F677 | HOS. | 3,4-Di-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | シ | 0 |
| I-678 | COOH | 4-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | Me | Me | Z | z | Z | 0 |
| 1-679 | COOH | 4-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-Me-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 0 |
| 7-680 | COOH | 4-0- | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Methylendioxyphenyl | Me | Me | CH | Z | Z | 0 |
| 189-1 | ССОН | 14-Cl-::: ,1 | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 3,4-Methylendioxyphenyl | OMe | 0-CH ₂ | 0- сн ₂ -сн ₂ -с | z | z | 0 |
| | | | | | | | | | | |

| | Γ. | Т | Т | T | Т | Т | Т | Т | T | Т | Т | Т | Т | Т | Т | Т | Π | Т | Т- | Т | т- | T | Т | T | 1 | T |
|-----------|----------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------|--|--|--|--|--|-------------------|-------------------|--------------------|--|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| | * | 0 | 10 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | S | 10 | 우 | 10 | 0 | S | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | S |
| 5 | <u>></u> | z | Z | z | z | z | z | Z | Z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z | z |
| | × | z | z | z | z | H | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | z | Z | z | z | z | z | z | z | z | z | Z |
| 10 | Z | CH ₂ -C | CH | CH2- CH2-CH2-C | E | GH | CH2-C | CH | Z | CH | z | z | 8 | E | CH | CH | 2-CH2-C | CH | CH. | 땅 | CH ₂ -C | EH. | CH | CH | СН | СН |
| 15 | | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | 1 | CH ₂ -CH | | | O-CH2-CH2-C | | | | | | | | | | CH2- CH2-CH2-C | | | | O-CH2-CH2-C | | | | | |
| 20 | E ₃ | _ | ğ | _ | Me | 9 | | Me | ₩ | ¥ | Me | ₹ | Me | ₩ | ₹ | ĕ | | ĭ ĭ | ₹ | ₩ | _ | ž | ₩ | ğ | Me | Me |
| 20 | R2 | 2)Me | Ethyl | OMe | υχίο Ο | ž | OMe | OMe | ₩ | Ethy | ₩ | χe | Ethyl | Ethyl | OMe | Ethyl | OMe | OMe | OMe | Me | OMe | Ethyl | Me | CF_3 | OMe | ОМе |
| 25 | | | | | | · | | enyl | | | | | | | xyphenyl | | | CI-Phenyl | enyl | enyl | | | CI-Phenyl | | | |
| 30 | 3 | 4-OMe-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 2-CI-Phenyl | 2-CI-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMo-Phenyl | nyl | nyl | 2-Cl-Phenyl | 4-OEt-Phenyl | 4-OEt-Phenyl | 4-iPr-Phenyl | 3,4-Methylendioxyphenyl | 2-CI-Phenyl | 2-CPhenyl | 3,5-Di-OMe-4-CI-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMo-Phenyl | 3-OMe-Phenyl | 4-OMo-Phenyl | 2,5-Di-OMe-4-CI-Phenyl | 4-يارA-Phenyl | 4—iPr–Phenyl | ·vío-Phenyi |
| 35 | Ré | 4 | 4 | 1 | 2-C | 2-C | 4 | 3,4 | Phenyl | Phenyl | 2-C | 4 | 4 | 4 | 3,4 | 5-0 | 5- C | 3,5 | 3,4 | 3,4 | Ž, | 4 | 3,5 | 4 | 1 | |
| 40 | Ò | - CH ₂ -Cii . CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | -CH(OH)-CH(OH)-CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -C'1 ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | -CH ₂ -CH ₃ - | -CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | -CH2-CH2- | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | -CHCH. | -5円つ-**・ラー | | CH ₂ -C': CH ₂ - | - 1.1 | - CH ₂ -CH ₂ - | - CH ₂ -CH ₂ - | - Cha J.H-CH2- |
| 50 | R4, R5 | 3,4-Di-Cl-Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | Ph | 4-Et-Phenyl | 4-Et-Pheny | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-CI-Phenyl | CCl-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-CI-Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 4-Cl-Phenyl | 4-CI-Pt | 4-CI-Phenyl | 4 Phenyl | Phenyl | Phenyl | Phenyl | 'Thenyl |
| | RI | COOH | ; ; ; ; ; ; | COUR | COOH | COOH | СООН | H000 | COOH | H005 | COOH | COOH | СООН | СООН | СООН | C00 | COOPER | Н000 | СООН | СООН | СООН | C005. | СООН | СООН | СООН | COOH |
| 60 | Ż | 1-682 | 1-683 | I-684 | 1-685 | 1 - 686 | 1-687 | 1-688 | 1-689 | Ŷ | 1-691 | 1-692 | 1-693 | 1-694 | 1-695 | 969-1 | 1-697 | 1-698 | I-699 | 1-700 | 1-701 | I-702 | 1-703 | 1-704 | 1–705 | 11-705 |

42

| | R6 | R ² | R3 | Z | × | W Y |
|--|---------------------|----------------|-------|--|----|--------|
| | 4-OMo-Phenyl | Me | Me | CH | 1 | |
| | 4-OEt, 3-OMe-Phenyl | OMe | O-CH | O-CH ₂ -CH ₂ -C | z | 0 |
| | 4-iPr-Phenyl | Me | Me | Z | Z | 0 |
| | 4-Mo-Phenyl | ОМе | Me | EH. | z | 0 |
| İ | 4-Mo-Phenyl | Me | Me | EH. | Z | 0 |
| | 4-OMe-Phenyl | Me | Me | Z | H | 0 |
| | 4-CL-Phenyl | Me | Me | 뚱 | Z | 0 |
| | 4-CI-Phenyl | Me | Me | z | Z | 0 |
| | 3-OMe nyl | Me | Me | z | Z | 0 Z |
| | 3-OMo-Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | 0 |
| | 3-Cl-4-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | Œ | z | 0 Z |
| | 3-Cl-4-OMe-Phenyl | OMe | O-CH | O- CH ₂ -CH ₂ -C | z | 0 |
| | Phenyl | OMe | Me | H | z | 0 |
| · Anti- | Phenyl | Me | Me | H | z | 0 N |
| | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | 0 Z |
| | 4-SMe-Phenyl | OMe | O-CH; | O-CH ₂ -CH ₂ -C | z | 0 |
| | 4-OEt, 3-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | 0 |
| a de la companya de l | 4-OEt-Phenyl | OMe | Me | CH | z | 0 Z |
| | 4-OEt-Phenyl | Me | Me | CH | Z | 0 N |
| | 3,4-Di-OMe-Phenyl | Me | Me | Ħ | z | 0 Z |
| | 3,4-Di-OMo-Phenyl | Me | Me | Z | H) | 0 |
| | 3,4-Di-OMe-Phenyl | OMe | O-CH | O-CH2-CH2-C | z | S |
| CH ₂ -CH ₂ - | 3-OMo-Phenyl | OMe | Me | CH | z | 0 |
| | 3-OMo-Phenyl | Me | Me | СН | z | 0 Z |
| | 4-OMe-Phenyl | Rihul | Me | HU | 2 | 2 |

| Ŋ. | <u>ا</u> لا | R4, R5 | 6 | R6 | \mathbb{R}^2 | R3 | 2 | × | <u>></u> | ≥ |
|------------|-------------|--------------|--|-------------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------------|---|-------------|---|
| 1-732 | Н000 | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OMo-Phenyl | OMe | O-CH. | 0- CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1-733 | COOH | Phenyl | - CH=CH• CH2• | Cyclohexyl | OMe | Me | CH | z | z | 0 |
| +0.1 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | OMe | CH ₂ -CI | CH2-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 735 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | OMe | O-CH | O- CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| <u>736</u> | СООН | 4-Cl-Phenyl | - CH2-CH2- CH2- | 4-SMe-Phenyl | Me | Me | Z | z | z | 0 |
| 1-737 | СООН | 4-Cl-Phenyl | -CF CH2-CH2- | 4-SMe-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | 0 |
| I738 | H000 | whenyl | - Cr. ·CH· CH›• | Cyclohexyl | Me | Me | СН | z | z | 0 |
| 1–739 | СООН | Phenyl | - CH=CH• C.√. | 4-Me-Phenyl | Me | Me | Z | Z | z | S |
| I-740 | НООЭ | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Methylendioxyphenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-741 | СООН | ClPhenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 3,4-Methylendioxyphenyl | OMe | O-CH2 | 0-CH2-CH2-C | z | z | 0 |
| 1–742 | СООН | Phenyi | - C(Phenyl)=CH- CH2- | Phenyl | OMe | Me | СН | Z | z | 6 |
| 1-743 | СООН | 4-CI-Phen, | - CHCH ₂ - | 3,5-Di-OMe-Phenyl | OMe | Me | CH | z | z | 6 |
| 1-744 | СООН | 4-CI-Phenyl | - ('H ₂ - CH ₂ - | 3,5-Di-OMe-Phenyl | Me | Me | E | z | z | 6 |
| 1–745 | СООН | Phenyl | · Cr. '12- | 4-CI-Phenyl | CF ₃ | Me | CH | z | z | 0 |
| 1–746 | СООН | Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | 4-CI-Phenyl | OMe | Me | СН | z | z | 0 |
| 1-747 | СООН | 4-F-7 canyl | -CH=CH- 2- | Phenyl | Me | Me | CH | z | z | 0 |
| 1-748 | HOOO | , 4-F-Phenyl | LCH=CH-CH ₂ . | Phenyl | Me | Me | Z | Z | z | 6 |
| I-749 | СООН | Phenyl | , - CH ₂ -CH ₂ - | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | Me | Me | Z | Z | z | 0 |
| 1–750. | H000 | 4-CI-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | OMe | Me | CH | Z | z | 0 |
| I-751 | KO03 | 4-Ci-Phenyi | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | 4-SMe-Phenyl | ğ | Me | СН | z | z | 6 |
| I-752 | СООН | Phenyl | - CH2-CH2- | 4-OEt-3-OMe-Phenyl | Ethyl | Me | СН | z | z | 6 |
| 1-753 | COOH | Phenyl | -C(Phenyl)=CH-C_2- | Phenyl | Ethyl | Me | CH | z | z | 6 |
| 1-754 | HO00 | 4-CI-Phenyl | -C ¹ 12-CH ₂ - | Naphth-2-yl | Ethyl | Me | CH | Z | Z | 6 |
| | НООЭ | 4-Cl-Phenyl | - CH ₂ -CH ₂ - | Naphth-2-y1 | OMe | $0.\mathrm{CH}_2$ | 0-CH ₂ -CH ₂ -C | z | z | 0 |
| 1-756 | C00H | Phenyl | - CH=CH- CH2- | Phenyl | OMe | 0. CH ₂ | 0-CH2-CH2-C | Z | z | S |

196 36 046 A1

65

| <u></u> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|----------|--|------------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|-------------------|-------------------|---------------|
| <u>×</u> | Z | z | z | z | z | Z | Z | z | z |
| × | z | z | z | Z | z | z | z | z | z |
| | | | | | | | | ې | |
| Z | E | 뚱 | ਤ | H | H | Z | H | O-CH2-CH2-C | E |
| | | | | | | | | O-CE | |
| R3 | Ωe | ğ | Me | ₩ | Me | ğ | Me | 1 | ğ |
| R2 | Me | Ethyl | G F 3 | OMe | Me | ₩ | Ethyl | OMe | ğ |
| | | | | | | | | | |
| | • | | | | - | _ | Phenyl | Phenyl | |
| | 4-OEt-Phenyl | 4-OEt-Phenyl | 4-OEt-Phenyl | 4-OEt-Phenyl | 4-OMe-Phenyl | 4-OMo-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 3,4-Di-OMe-Phenyl | 4-OEt-Phenyl |
| R6 | -40E | 4-0E | 4-0Et | 4-0E | 4-0M | 4-0M | 3,4-D | 3,4-D | 4 E |
| | | | | | | | | | |
| | H2- | H ₂ - | H2- | CH2. | | | H ₂ - | .H2- | .H2- |
| | - CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ - | CH2-CL:2- CH2- | CH2-CH2- CH2- | | CH2-Ci12- | CH2- | CH2-CH2- CH2- | CH2-CH2- CH2- | CH2-CH2- CH2- |
| 0 | - CH2. | -CH2 | - CH2 | - CH ₂ -C | - CH2 | -CH2-CH2- | -CH2 | -CH2 | -CH2- |
| | 7 | -7. | | | - | 7. | 17. | -7- | |
| R5 | 4-Ci-Phenyl | 4-Cl-Phenyl | ly! | Pheny | 4-Cl-Phenyl | 4-CI-Phenyl | 4-CL-Phenyl | 4-CI-Phenyl | ly! |
| R4, R5 | 1 | 1 | Phenyl | 盖 | 1 | 1 | 7 | 7 | Phenyl |
| | C001: | COOH | СООН | COOH | СООН | СООН | СООН | ЮН | HOOD |
| | | | | | | | _ | - 1 | - 1 |
| Ż. | 1-757 | 1 | 1-739 | 1-760 | 1-761 | 1-762 | 1-763 | 1-764 | 1-765 |

Beispiel 12

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen



DE 196 36 046



Rezeptorbindungsdaten gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

5

Rezeptorbindungsdaten (Ki-Werte)

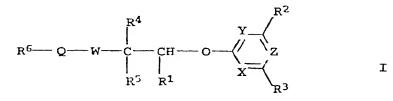
| | Verbindung | ET _A [nM/1] | ET3 [nM/1] |
|------------|------------|------------------------|------------|
| 10 | | | |
| | I-116 | 35 | 35 |
| | I-140 | 575 | 460 |
| 15 | I-146 | 4 | 29 |
| | 1-321 | 340 | 290 |
| | I-355 | 132 | 82 |
| • | I-370 | 11 | 54 |
| 20 | 1-482 | 2 | 14 |
| | 1-499 | 31 | 135 |
| | I-585 | 6 | 23 |
| 2 5 | I-593 | 300 | 160 |
| | I-622 | 3 | 23 |
| | 1-635 | 210 | 126 |
| 30 | 1-672 | 60 | 185 |
| | 1-699 | 230 | 130 |
| | I-713 | 20 | 96 |

35

Patentansprüche

1. Carbonsäurederivate der Fonnel I

40 45



wobei R¹ Tetrazol oder eine Gruppe

50

55

60

65



in der R folgende Bedeutung hat:
a) - Rest O^D, worin R⁷ L - cutet:
Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls oder ein physiologisch verträgliches organisches Aramoniumion;

 $C_3 - C_8$ -Cycloalkyl, $C_1 - C_8$ -Alkyl,

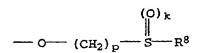
CH2-Phenyl gegebenenfalls substituiert,

C₃-C₆-Alkenyl-oder eine C₃-C₆-Alkinylgruppe gegeben falls substituiert oder

Phenyl gegebenenfalls substituiert.

b) ein brein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat.

c) eine Uruppe



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen kann und R^8 für C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, C_3-C_6 -Alkenyl, C_3-C_6 -Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht. d) ein Rest

worin R9 bedeutet:

 C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_6 -Alkinyl, C_3-C_6 -Alkinyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C_1-C_4 -Alkoxy-, C_1-C_4 -Alkylthio- und/oder einen Phenylrest tragen können; Phenyl, gegebenenfalls substituiert.

R² Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C_1 - C_4 -Alkyl), N(C_1 - C_4 -Alkyl)₂, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthio, oder CR² ist mit CR¹⁰ wie unten angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

X Stickstoff oder Methin; Y Stickstoff oder Methin;

Z Stickstoff oder CR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet oder CR¹⁰ zusammen mit CR² oder CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring bildet, der gegebenenfalls substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, —NH oder —N(C₁-C₄-Alkyl), ersetzt sein können;

 R^3 Wasserstoff, Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio; oder CR³ ist mit CR¹⁰ wie oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

Phenyl oder Naphthyl, gegebenenfalls substituiert, oder Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NII- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind

C₃-C₈-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert;

R⁶ gegebenen (alls substituiertes C₃—C₆ Cycloalkyl;

Phenyl oder 1: hyl, gegebenenfalls substituiert; ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, und welcher gegebenenfalls substituiert sein kann;

W Schwefel oder Sauerstoff;

Q ein Spacer, der in seiner Länge einer C2-C4-Kette entspricht,

bedeuten, s die physiologisch verträglichen Salze, und die enantigmerenreinen Formen.

2. Verwendung der Carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

50

55

5

20

25

30

35

40

45

60

- Leerseite -